

Är gurkmeja likvärdigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel vid behandling av knäledsartros? - En systematisk översiktsartikel

Miranda Nasser och Sofie Järner

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Linnéa Bärebring
Examinator: Klara Sjögren
2020-05-26

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Är gurkmeja lika effektivt som icke-steroida antiinflammatoriska medel vid behandling av knäledsartros?
Författare:	Miranda Nasser och Sofie Järner
Handledare:	Linnéa Bärebring
Examinator:	Klara Sjögren
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2020-05-26

Bakgrund: Osteoartrit (OA) är den vanligaste fysiska funktionsnedsättningen hos personer ≥ 65 år och förekommer i nästan dubbelt så hög grad hos kvinnor än hos män. En av de vanligaste formerna av OA är knäledsartros, vilket är kopplat till riskfaktorer som övervikt, överbelastning och ärftlighet. Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ingår i behandling av OA för att minska smärta och dämpa inflammation. Nackdelen med NSAID är dock de biverkningar som kan uppstå. Gurkmeja innehåller höga halter antioxidanter och därmed har man studerat om det kan ha en antiinflammatorisk effekt. Studier har också visat att gurkmeja har en hög säkerhetsprofil.

Syfte: Syftet med arbetet var att undersöka om gurkmejaextrakt i kapselform har en likvärdig effekt som icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel för att minska symtom, såsom smärta, stelhet och funktion, vid knäledsartros.

Sökväg: Litteratursökningen gjordes i PubMed samt Scopus. MeSH-termerna som användes var "Osteoarthritis, Knee", "Curcuma" och "Rheumatic Disease".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var randomiserade kontrollerade studier gjorda på patienter med knäledsartros och gurkmeja som getts peroralt i kapselform. Exklusionskriterier var studier gjorda på djur eller patienter med annan form av artrit.

Datinsamling och analys: Sökningen gjordes den 24 mars i databaserna PubMed och Scopus. Tio artiklar uppfyllde inklusionskriterierna men sju exkluderades baserat på kontrollbehandling. Resterande tre artiklar överensstämde med varandra, gällande intervention och kontroll. Dessa tre kvalitetsgranskades enligt SBU: "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" av två oberoende granskare. Alla tre evidensgraderades därefter enligt GRADE.

Resultat: Två av studierna bedömdes ha medelhög studiekvalitet och en hade hög studiekvalitet. Studierna jämförde gurkmejakapslar med NSAID i 4-6 veckor. Resultaten visade en statistisk signifikant förbättring av alla utfallsmått inom grupperna, men ingen statistisk signifikant skillnad påvisades mellan grupperna. En studie visade en statistisk signifikant förbättring av smärta och funktion i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

Slutsats: Det finns måttlig (+++) vetenskaplig evidens att gurkmeja är likvärdig NSAID för att minska smärta och stelhet vid knäledsartros. Det är också möjligt att gurkmeja har en likvärdig effekt som NSAID för att förbättra funktionen i knäleden (låg tillförlitlighet ++).

Nyckelord: Gurkmeja, NSAID, knäledsartros, smärta, stelhet, funktion.

Title: Is turmeric as effective as non-steroidal anti-inflammatory agents for the treatment of knee osteoarthritis?
Author: Miranda Nasser and Sofie Järner
Supervisor: Linnéa Bärebring
Examiner: Klara Sjögren
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: Month 05, 2020

Background: OA is the most common physical disability in people ≥ 65 years and is almost twice as common in women. One of the most common forms of OA is knee osteoarthritis, which is often linked to risk factors such as obesity, joint stress and heredity. NSAIDs are usually included in the treatment of OA to reduce pain and inflammation. Turmeric contains high levels of antioxidants, thereby it has been studied whether the substance can have an anti-inflammatory effect.

Objective: The aim of this thesis was to investigate whether turmeric extract capsules has a similar effect as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in reducing symptoms, such as pain, stiffness and function, in knee osteoarthritis.

Search strategy: The literature search was conducted in two databases, including PubMed and Scopus. MeSH terms used were "Osteoarthritis, Knee", "Curcuma" and "Rheumatic Disease".

Selection criteria: Inclusion criteria were randomized controlled trials performed on patients with knee osteoarthritis and turmeric given orally in capsule form. Exclusion criteria were studies performed on animals and patients with other forms of arthritis.

Data collection and analysis: The search was conducted on March 24, using PubMed and Scopus. Ten articles fulfilled the inclusion criterias, but seven of these were excluded based on control treatment. The remaining three articles were equal regarding control and intervention. These three were quality-reviewed according to SBU: "Template for quality-review of randomized studies" by two independent reviewers. Finally, the strength of the evidence was assessed according to GRADE.

Main results: Two studies were assessed as having medium high quality and high quality. The studies compared turmeric with Ibuprofen or Diclofenac for 4-6 weeks. The results showed a statistically significant improvement of all outcomes within the groups, but no statistically significant difference between the groups. One study showed a statistically significant improvement in pain and function in the intervention group compared to the control group.

Conclusions: There is moderate (+++) scientific evidence that turmeric is not inferior to NSAIDs in reducing pain and stiffness in knee osteoarthritis. It is also possible that turmeric has an equivalent effect as NSAIDs to improve the function in the knee joint (low reliability ++).

Keywords: Turmeric, NSAID, knee osteoarthritis, pain, stiffness, function

Förkortningar

BCM-95 - Biocurcumax

BMI - Body Mass Index

C. domestica - Curcuma domestica

CRP - C-reaktivt protein

EFSA - European Food Safety Authority

GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

ITT - Intention to treat

KI - Konfidensintervall

KOOS - Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

MeSH - Medical Subject Headings

NRS - Numerical Rating Scale

NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

OA - Osteoarthritis

PP - Per protocol

RCT - Randomized Controlled Trial

SBU - Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

TENS - Transkutan elektrisk nervstimulering

VAS - Visual Analog Scale

VDS - Verbal Descriptive Scale

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Ordförklaringar

Ayurveda - Indisk läkekonst, "kunskap om livet"

Cystor - slutna håligheter eller blåslänkande svullnader klädda med epitelvävnad

In vitro - när levande mikroorganismer, celler eller biomolekyler studeras utanför sin normala biologiska kontext, t.ex. i provrör

In vivo - biologiska processer i levande celler och vävnader när de befinner sig på sin naturliga plats i hela organismer

Krepitationer - knäppande, knakande ljud

Last observation carried forward - en metod som används för att kompensera för bortfall av studiedeltagare

Ligament - blanka, flexibla band av fibrig vävnad som förbinder skelettbenens ledändar

Lymfatisk vävnad - vävnader som finns på bestämda platser i kroppen, förbundna med ett nätverk av lymfkärl

Osteofyt - litet benutskott som oftast är beläget runt leder och som kan uppkomma efter t.ex. artros

Periartikulära muskler - muskler som är lokaliserade nära en led

Pill count method - metod där patientens piller räknas för att se om det matchar det förväntade antalet av den ordinerade dosen

Prostaglandin - fettsyror i kroppens vävnader som bl.a. deltar i den inflammatoriska reaktionen

Subkondrala benet - benet lokaliserat under ledgångsbrosket på en led

Synovialvätska - en klar, seg vätska som utsöndras av synovialhinnan och som syftar till att smörja lederna

Synovialmembran - ledkapselns innermembran som omger den fritt rörliga leden

Innehållsförteckning

1. Introduktion	8
1.1 Reumatiska sjukdomar	8
1.2 Osteoartrit	8
1.2.1 Incidens och prevalens	8
1.2.2 Patofysiologi	8
1.3 Knäledsartros	9
1.3.1 Diagnoskriterier	9
1.3.2 Behandling	9
1.4 Mätmetoder av symtom vid knäledsartros	10
1.4.1 Smärtskattningsinstrument VAS, NRS, VDS	10
1.4.2 KOOS	10
1.4.3 WOMAC	10
1.5 Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	10
1.6 Antiinflammatorisk kost	11
1.6.1 Antioxidanter	11
1.6.2 Gurkmeja	12
1.7 Problemformulering	12
1.7.1 Syfte	13
1.7.2 Frågeställning	13
2. Metod	14
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	14
2.2 Datainsamlingsmetod	14
2.3 Databearbetning	15
2.4 Kvalitetsgranskning	16
2.5 Evidensgradering (GRADE)	16
3. Resultat	17
3.1 Beskrivning av studierna	17
3.1.1 Kuptniratsaikul. V, et al. 2009 (42)	18
3.1.2 Kuptniratsaikul. V, et al. 2014 (43)	19
3.1.3 Shep. D, et al. 2019 (41)	21
3.2 Beskrivning av resultat	22
3.3 Evidensgradering	23
4. Diskussion	24

4.1. Inledning	24
4.2 Metoddiskussion	24
4.3 Resultatdiskussion	25
4.3.1 Studiernas överförbarhet	27
4.3.2 Miljöperspektiv, mänskliga rättigheter och hållbarhet.	27
5. Slutsats	28
6. Referenser	29

1. Introduktion

1.1 Reumatiska sjukdomar

Reumatism är bland de vanligaste sjukdomarna i världen och bland européer räknar man med att nästintill en fjärdedel lider av sjukdomen (1, 2). Under samlingsnamnet reumatism finner man runt 80 olika reumatiska diagnoser och över 100 olika sjukdomstillstånd. Dessa tillstånd drabbar huvudsakligen leder, kringliggande och bindande vävnad kring leder, muskler och skelett (2). De olika diagnoserna kan delas in i inflammatoriska tillstånd och icke-inflammatoriska tillstånd. Vid inflammatoriska tillstånd härrör det sig till artrit och systemsjukdomar medan icke-inflammatoriska tillstånd innefattar smärta och OA. Bland de artritiska tillstånden är OA, eller artros som det också kan kallas, den vanligaste ledsjukdomen (3). Fler än en miljon svenskar har någon form av reumatisk sjukdom, däribland OA (4). Det är också den sjukdomsgrupp i Sverige som bidrar till högst samhällskostnader i form av sjukvård och socialförsäkringsutgifter (5).

1.2 Osteoartrit

1.2.1 Incidens och prevalens

OA är en av de tio mest invalidiserande sjukdomarna i den industrialiserade delen av världen (7). Det är den vanligaste fysiska funktionsnedsättningen hos personer som är ≥ 65 år (3) och nästan dubbelt så förekommande hos kvinnor än hos män (7). OA är starkt associerat med stigande ålder, och prevalensen, men inte incidensen, ökar ju äldre man blir (8). Trots att OA är starkt åldersrelaterat kan det även drabba yngre personer, men debuterar oftast i medelåldern eller senare (3). För personer ≤ 60 års ålder är incidensen högre hos män än hos kvinnor. Ungefär 15% av befolkningen i åldersgruppen 35–54 år har smärta i ett knä som ofta är orsakad av OA, varav cirka 5% har OA som syns vid röntgenundersökning (8).

I Sverige saknas det uppgifter om primärvårdens insatser mot OA. Det finns dock en skattning gjord 2013 på antalet personer ≥ 45 år som har sökt vård på grund av OA. Denna skattning gäller antalet individer med knä- eller höftledsartros som primärdiagnos och som sökt öppenvård (inkl. primärvård) minst en gång under en period på fem år. Totalt sett handlar det om 64 191 personer ≥ 45 år (9). Enligt "Bättre omhändertagande av patienter med artros", som är ett nationellt kvalitetsregister finns det idag 132 031 registrerade personer med sjukdomen i Sverige (10). Av alla 70-åringar i Sverige har 20 - 30% knäledsartros (11).

1.2.2 Patofysiologi

OA är en icke-inflammatorisk ledsjukdom som orsakar förändringar i alla delar av leden. Detta mynnar ut i smärta i leden, stelhet, minskad funktion, avtynande periartikulära muskler samt strukturella ledförändringar som i vissa fall innebär instabilitet och missbildning av leden. OA förekommer i de olika vikt bärande lederna där knän, höfter, ryggrad och fötter ingår (2). Vanligast och störst sjukdomsburda orsakas av OA i knä- eller höftled (3). Alla delar av leden påverkas, inklusive ledbrosket, subkondrala benet, synovialvätskan och synovialmembranet, ligamenten och nerver samt muskler som stöttar leden (2). Den mest berörda delen vid OA handlar dock om ledbrosket. I leden möts minst två ben vilket gör att brosket som sitter på ytan av benen möts. Brosket är ett levande material, men till skillnad från andra vävnader i kroppen saknar det nerver, kärl och lymfatisk vävnad. Friskt brosk har en mycket jämn yta och dessutom

ett extremt lågt glidmotstånd (6). Vid OA förändras ledbrusket på så sätt att det blir tunnare och mjukare. Detta gör att ytan blir allt mer ojämn och gropig då sprickorna i ledbrusket sträcker sig ända ner till benet. Ledbrusket minskar och en del försvinner vilket gör att benändarna kommer i kontakt med varandra. I benet bildas också cystor, som i sin tur kan leda till osteofyter, då synovialvätskan läcker igenom det eroderade brosket (2).

1.3 Knäledsartros

Knäleden är en av de vanligaste lederna som drabbas vid OA. Orsaken till knäledsartros är ibland idiopatisk (primär) då sjukdomen oftast utvecklas under många år. Dock beror det ofta på ett par kända sekundära riskfaktorer som kan kopplas till sjukdomen, t.ex. övervikt, överbelastning, ärftlighet och tidigare ledskada (3, 12). Den sistnämnda innebär främst skador på korsbandet och menisken (6). Ett BMI på 30 innebär åtta gånger större risk att drabbas av svår knäledsartros jämfört med ett BMI mellan 20-21 (3). Vid knäledsartros grundar sig problemen i mötet mellan lårbenet och skenbenet. När ledbrusket förändras och blir ojämnt påverkas friktionen mellan dessa ben (6). Trots att OA i knät är klassificerat som en icke-inflammatorisk sjukdom finns det tecken på att inflammation uppstår (2). Ledkapseln som omsluter hela leden kan bli inflammerad, vilket gör att det bildas för mycket ledvätska. Detta kan resultera i att knäleden svullnar upp och blir vätskefylld. Förutom att knät är svullet och att känns stelt är det vanligaste första besväret vid knäledsartros smärta (13). Främst får patienten ont i knät vid rörelse, men vid kraftigare OA kan smärta även uppstå vid stillasittande samt under natten (14).

1.3.1 Diagnoskriterier

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar finns rekommendationer kring vård av bland annat OA i knäleden. I rekommendationerna ingår huruvida diagnosen ska ställas. Vid misstanke om OA ska det göras en samlad bedömning av anamnesen. I anamnesen ingår tre vanliga symtom och tre karakteristiska kliniska fynd. Exempel på symtom är smärta, stelhet efter inaktivitet och nedsatt funktion. Typiska kliniska fynd vid undersökning är krepitationer, nedsatt rörlighet och svullen led. Om alla dessa förekommer räcker underlaget för att kunna ställa diagnosen OA. Det går också att diagnostisera OA genom att utföra en röntgenundersökning. Denna är dock inte nödvändig eftersom det inte resulterar i en säkrare diagnos, utan är något som kan genomföras när anamnesen är otydlig (3).

1.3.2 Behandling

För att behandla knäledsartros finns några olika alternativ beroende på grad av besvär. Som grundbehandling eller så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet ska fokus ligga på information, långvarig handledd träning samt viktreduktion för överviktiga patienter. Den fysiska träningen innebär en kombination av konditionsträning, styrketräning och funktionsträning. Den smärtlindrande effekt som regelbunden träning innebär kan jämföras med effekten av smärtstillande läkemedel (3).

Om grundbehandlingen inte ger en tillräcklig symtomlindring kan farmakologisk behandling användas. Vanligen ordineras icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) som t.ex. Ibuprofen, Naproxen eller Diklofenak. Då sjukdomen är kronisk bör potentiella beroendeframkallande smärtstillande läkemedel undvikas (2). Övriga hjälpmedel såsom TENS kan också användas som ett alternativ till behandling (3). Vid svåra besvär kan kirurgisk behandling i form av artroskopi, osteotomi eller protesoperation komma att behövas (5). Den förstnämnda är dock inte att rekommendera enligt Socialstyrelsen då det ej visat sig ha bättre effekt på smärta, funktion och livskvalitet än placebobehandling (3).

1.4 Mätmetoder av symtom vid knäledsartros

1.4.1 Smärtskattningsinstrument VAS, NRS, VDS

För att skatta patientens smärtupplevelse vid både akut och postoperativ smärta finns olika smärtskattningsinstrument. Instrumenten finns i tre rekommenderade endimensionella skalor som ska vara enkla att förstå och använda. De tre skalorna är numerisk skala (NRS), verbal beskrivande skala (VDS) och visuell analog skala (VAS). NRS innebär att patienten väljer en siffra mellan 0-10 för att uppskatta sin smärta, där 0 betyder ingen smärta och 10 motsvarar den värsta tänkbara smärtan. VDS är fördelaktig för patienter med kognitiva svårigheter eller som hellre beskriver sin smärta med ord. Den består av fyra eller sju ord på en skala som beskriver smärtans intensitet. VAS liknar den numeriska med den enda skillnaden att patienten istället markerar med ett kryss på en linje som motsvarar exakt 10 cm. Vilken av dessa skalor som används beror helt och hållet på patientens behov och specifika situation (15). Skalorna är validerade instrument för att uppskatta smärta (16).

1.4.2 KOOS

Frågeformuläret Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) är ett instrument för att samla data angående patienters upplevelser och associerade problem med knät. KOOS baseras på en skala från 0 till 100, där 0 innebär "extrema problem" och 100 "inga problem" (41). KOOS är avsedd att användas för olika typer av knäskador, t.ex. korsbandsskador, meniskskador och knäledsartros. KOOS har bedömts i fler än 20 individuella studier runt om i världen och har blivit utvärderad och jämförd i flera systematiska översiktsartiklar. Verktöget har blivit validerat baserat på litteratursökningar, en pilotstudie samt expertpaneler från USA och Sverige. Allmänt används verktöget inom forskningssyften i kliniska studier, storskaliga databaser och register. Det kan användas både i kortsiktiga intervall, vid förändring av behandling från vecka till vecka, och i långsiktiga intervall, där man följer knäskador och OA över flera års tid (17).

1.4.3 WOMAC

Genom åren har flera olika instrument för att utvärdera resultaten hos patienter med OA utvecklats. Ett av dessa instrument är Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), som är ett självskattningsinstrument för patienter med OA i höft eller knä (18). Frågeformuläret är sjukdomsspecifikt och utvecklades från början för att utvärdera resultaten av OA i kliniska studier, men det används också i klinisk praktik. Instrumentet innehåller kategorier som smärta, stelhet och fysisk funktion (19) och baseras på en skala från 0 - 10 där 0 innebär ett sämre tillstånd och 10 innebär ett bättre tillstånd (18). WOMAC har utvärderats och studerats noga och dess index har blivit översatt till flera olika språk globalt. På grund av olika kulturskillnader i världen har WOMAC index modifierats till anpassade versioner för t.ex. spanjorer, italienare, araber, thailändare etc. Därefter har verktöget validerats i respektive land (18).

1.5 Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

NSAID är ett samlingsnamn för läkemedel som verkar inflammationsdämpande, smärtstillande och febernedsättande. De används framför allt för behandling av sjukdomar i rörelseorganen. Vanligast är inflammationer så som kronisk artrit, benhinneinflammation eller andra muskel- och seninflammationer. Vid inflammatorisk värk har NSAID-preparaten bättre effekt än paracetamol, som är ett annat vanligt smärtstillande preparat. NSAID är också effektivt vid smärtor vid OA,

menstruation, feber och migrän. NSAID blockerar syntesen av prostaglandin, det ämne som är en av de största orsakerna till att inflammation bildas (20).

Det finns flera olika NSAID-preparat med olika verksamma ämnen. Dessa är till exempel acetylsalicylsyra, Diklofenak, Ibuprofen, Nabumeton och Naproxen. Den smärtstillande effekten skiljer sig inte mellan de olika preparaten, däremot har de olika verkningstid. Preparaten finns som tablett, brustablett, kapsel, stolpiller, gel, sprej och i flytande form (21). Ibuprofen används vid tillfälligt lätta till måttligt smärttillstånd och har en maximal dygnsdos på 1200 mg (22). Diklofenak används för att behandla reumatiska sjukdomar såsom OA samt för smärta vid menstruation. Dygnsdosen av Diklofenak bör inte överskrida 150 mg (23).

De vanligaste biverkningarna av NSAID är gemensamma för alla preparat och kommer från mag-tarmkanalen, som till exempel magsmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Även huvudvärk, yrsel, trötthet och synrubbingar kan förekomma (20). NSAID bör inte användas om man vill bli eller är gravid, om man har lätt för att blöda, vid överkänslighet för acetylsalicylsyra, om man har eller har haft magsår samt om man är äldre (≥ 75 år), eftersom det ökar risken för biverkningar. Det finns även vissa sjukdomar och läkemedel som inte ska kombineras med NSAID (21).

1.6 Antiinflammatorisk kost

Antiinflammatorisk kost har blivit en allt större trend de senaste åren. Syftet med kosthållningen är att minska inflammationer i kroppen, genom att äta livsmedel som sägs vara inflammationsdämpande samt undvika de som påstås öka inflammationen.

Trots många studier och forskare som försökt ta fram index för olika livsmedels inflammatoriska effekt (24), finns det ingen evidens på exakt vilka livsmedel som är antiinflammatoriska och inte. Det man kallar antiinflammatorisk kost verkar dock likna den så kallade ”Medelhavsdieten”, på så sätt att den består av mycket frukt och bär, grönsaker, fet fisk, olivolja och nötter. De livsmedel som bör undvikas eller begränsas är raffinerade kolhydrater, friterad mat, sockersötade drycker, rött kött, processat kött och margarin (25). Detta kan stärkas genom ett flertal metaanalyser som visat att kostmönster med hög konsumtion av frukt, grönsaker och fullkorn resulterat i minskade nivåer av inflammationsbiomarkören CRP (26-29). Även antioxidanter, som i hög grad finns i exempelvis frukt, bär och grönsaker, verkar ha en skyddande effekt mot inflammationer (25).

1.6.1 Antioxidanter

Antioxidanter är naturligt förekommande eller syntetiska substanser som fördröjer eller förhindrar oxidationsreaktioner (30). Genom att ”donera” en elektron eller väteatom neutraliseras fria radikaler, vilket leder till att oxidationstakten minskar (31). För att skydda kroppen mot inflammationer och cellskador finns både endogena och exogena antioxidanter. Exogena antioxidanter kan exempelvis vara sådana som finns i kosten. Forskning på antioxidantrika livsmedel har dock visat att de flesta livsmedel innehåller mycket låga halter. De livsmedel som uppmätte högre halter var framför allt vissa kryddor, nötter, bär, frukter och grönsaker (25). Enligt en norsk studie som analyserat antioxidantinnehåll i olika livsmedel, kan innehållet variera mycket både mellan och inom olika livsmedelsgrupper. De livsmedel som innehöll mest antioxidanter var stenros, valnötter, granäpple, kråkbär, blåbär, björnbär, körsbär, smultron och solrosfrön (32). Ytterligare en studie har analyserat antioxidanter i livsmedel. Där visade det sig att 13 av de totalt 50 mest antioxidantrika livsmedel var kryddor. En av dessa var gurkmeja som innehöll 15,7 mmol antioxidanter/100 g, vilket kan jämföras med t.ex. valnötter som innehöll 13,1 mmol/100 g eller björnbär med 3,9 mmol/100 g (33).

Det finns många bioaktiva ämnen som är antioxidanter. Ett av dessa är fenoler, varav flavonoider är den vanligaste fenolen. Flavonoider kan påverka flera olika enzymaktiviteter och fysiologiska processer i celler. Det har visats i laboratorieförsök att de kan reglera inflammationsreaktionen, genom att påverka produktionen av inflammatoriska substanser. Flavonoider delas upp i sex större klasser, där en kallas flavoner. I denna klassen ingår polyfenoler (25), som främst hittas i växtbaserad kost, i drycker som te och vin samt i kryddor. Precis som övriga fenoler är polyfenoler starka antioxidanter som skyddar mot oxidativ stress orsakat av reaktiva syreradikaler. Den mesta forskning som gjorts på polyfenolers antioxidantaktivitet är dock baserad på "in vitro" studier och det är inte ännu fastställt om dess effekter även gäller "in vivo" (31).

1.6.2 Gurkmeja

Gurkmeja, eller *Curcuma domestica* (*C. domestica*) som är det latinska namnet, är en planta som tillhör familjen ingefärsväxter. Den växer i flera delar av Asien (framförallt i Indien), samt i Centralamerika. Gurkmejan har genom historien använts i Ayurvedamedicin för olika tillstånd, till exempel dermatologiska sjukdomar, infektion, stress och depression (34).

Från den torkade och pulveriserade roten av gurkmeja kan man erhålla ca. 3 - 5 % curcuminoider, varav den viktigaste är curcumin som utgör ca. 50 - 60 % av curcuminoiderna (36). Curcumin isolerades första gången ur gurkmeja år 1815 av två tyska forskare (35). Ämnet har en stark gul färg och används som färgämne i papper, kosmetika och mat samt som krydda, både som ren gurkmeja och i curry (36). Medelintaget av gurkmeja som krydda uppskattas vara mellan 0,1 - 0,3 mg/kg kroppsvikt/dag hos en vuxen (37). Tre gram (1 tsk) gurkmejakrydda innehåller ca. 45 - 75 mg curcumin.

Enligt Halvorsen et al. (33) är gurkmeja en av de kryddorna med högst antioxidantinnehåll (15,7 mmol/100 g). Översatt till den normala mängd gurkmeja som används i matlagning blir det dock endast 0,3 mmol antioxidanter/tsk (33).

Då curcumin har en låg biotillgänglighet har man med hjälp av forskning tagit fram kapslar som ska öka upptaget. Den mest kända formulan, Biocurcumax (BCM-95®CG), innehåller en blandning av de torkade curcuminoiderna och essentiella oljor från gurkmejroten. Genom denna kombination absorberas curcuminen snabbare och är tillgänglig i kroppen under en längre tid jämfört med vanlig curcumin (38). Dessa säljs som kosttillskott med en påstådd antiinflammatorisk verkan. I dagsläget finns det dock ingen tillräcklig evidens för att kunna rekommendera det som behandling (36).

Enligt European Food Safety Authority (EFSA) anses konsumtionen av curcumin som säker. Accepterat dagligt intag (ADI) av curcumin tillsatt i mat är 3 mg/kg kroppsvikt/dag (37). I en systematisk översiktsartikel från 2003 har man sett att curcumin i form av kapslar innehållande högre doser, 1125 mg - 8000 mg, inte gett några biverkningar eller toxicitet (39).

1.7 Problemformulering

Knäledsartros är en vanlig ledsjukdom som behandlas med fysisk träning, ofta i kombination med NSAID. NSAID behandlar inte sjukdomen men är effektiv för att dämpa smärta och inflammation. Det är dock känt för att ge en del biverkningar, framförallt på mag- och

tarmkanalen. Personer ≥ 75 år rekommenderas att inte använda NSAID på grund av högre risk för biverkningar. Eftersom knäledsartros är vanligare ju äldre man blir kan det vara värdefullt att undersöka om det finns en alternativ behandling.

En systematisk översiktsartikel från 2016 (40) stödjer att gurkmeja har en effekt vid behandling av artros. För att kunna dra en definitiv slutsats och bekräfta effekten krävs det dock större studier. Sedan dess har fler studier som behandlar samma ämne publicerats.

1.7.1 Syfte

Syftet är att undersöka evidensen för att gurkmeja har likvärdig effekt som NSAID för att förbättra smärta, stelhet och funktion vid knäledsartros.

1.7.2 Frågeställning

Finns det evidens för att gurkmeja är likvärdigt med NSAID vid behandling av knäledsartros?

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna som tillämpades vid sökningen var studier gjorda på patienter med knäledsartros och som fått gurkmejaextrakt peroralt i kapselform som behandlingsmetod. Kontrollbehandlingen skulle vara NSAID, placebo eller en kombination av dessa. Studierna som inkluderades var endast randomiserade kontrollerade studier (RCT). De exklusionskriterier som implementerades var studier gjorda på djur och patienter med annan form av OA än i knäleden. I ett senare skede av databearbetningen exkluderades även studier där kontrollbehandlingen inte bestod av NSAID. Ytterligare ett kriterium för exklusion var studier som var äldre än 15 år.

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Relevanta MeSH-termer för ämnet valdes ut och inkluderas i sökningarna i PubMed. Dessa termer var "Curcuma", "Rheumatic Disease" och "Osteoarthritis, Knee". Övriga sökord var "curcumin", "rheumatism", "random*", "blind*" och "knee osteoarthritis". Datum för sökningarna ses i tabell 1. Inga avgränsningar för litteratursökningen förekom.

Tabell 1. Litteratursökning

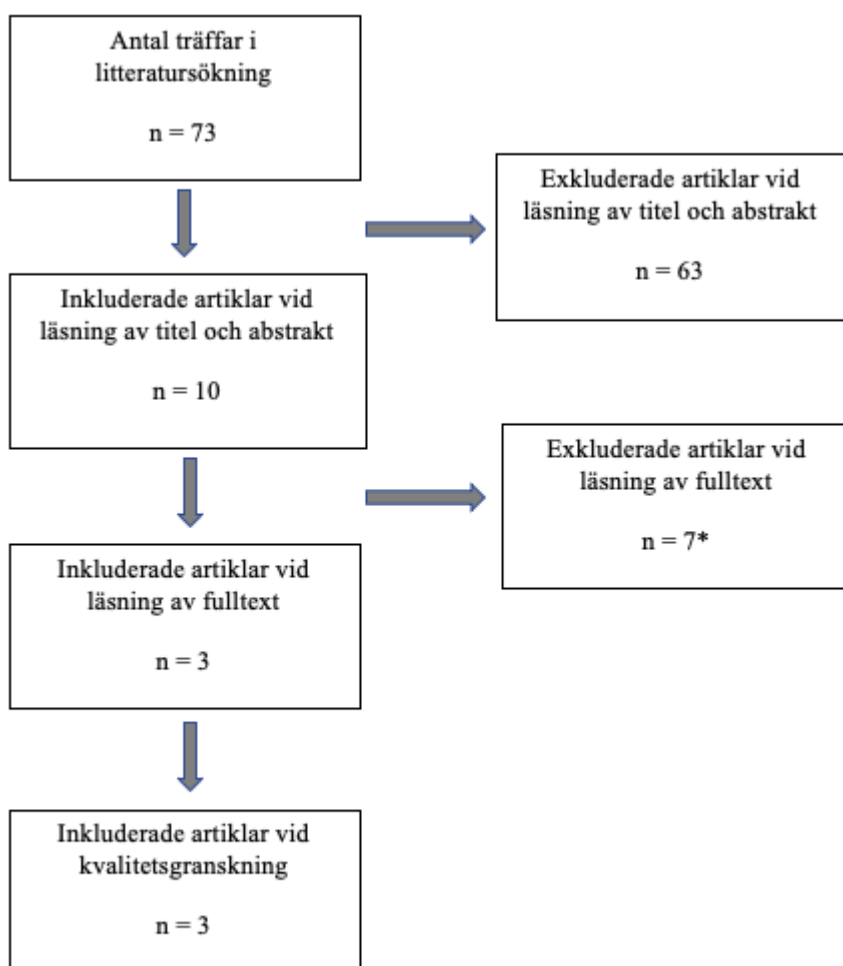
Sökning	Databas	Datum	Sökning	Antal träffar	Antal utvalda träffar	Referens till utvalda artiklar
1	PubMed	20-03-24	(((((curcuma[MeSH Terms]) OR curcumina[Title/Abstract])) AND ((Rheumatic Disease*[MeSH Terms]) OR Rheumatism[Title/Abstract])) AND ((Random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract]))	16	5	(60), (61), (43), (42), (62)
2	PubMed	20-03-24	((Osteoarthritis, Knee[MeSH Terms]) AND ((Random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract]))) AND ((curcuma[MeSH Terms]) OR curcumin[Title/Abstract])	19	3 (5)	(63), (64), (65)
3	Scopus	20-03-24	(*curcumin OR curcuma AND "Osteoarthritis, Knee" AND random* OR blind)	23	1 (7)	(41)

4	PubMed	20-03-24	(curcuma[Title/Abstract]) AND Knee Osteoarthritis[Title/Abstract]	15	1 (5)	(66)
---	--------	----------	---	----	-------	------

* Dubletter redovisas inom parentes

2.3 Databearbetning

Litteratursökningen resulterade i totalt 73 träffar. Efter att ha läst titel och abstrakt på dessa sällades 63 artiklar bort, då de inte uppfyllde valda inklusions- och exklusionskriterier. Av de tio kvarvarande artiklarna var det sex stycken som jämförde gurkmeja mot placebo, tre som jämförde gurkmeja mot NSAID och en som undersökte gurkmeja i kombination med läkemedel jämfört mot bara läkemedel. Efter att ha läst fulltexten av dessa tio implenterades ett exklusionskriterium gällande annan kontrollbehandling än NSAID. Därmed selekterades de tre studierna som jämförde gurkmeja mot NSAID ut för vidare granskning (41-43). Ingen studie blev exkluderad efter kvalitetsgranskningen, *se figur 1*.



Figur 1. Flödesschema

*Exklusionskriterier för kontrollbehandling tillkom.

2.4 Kvalitetsgranskning

De tre utvalda artiklarna (41-43) kvalitetsgranskades enligt SBU's "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" (44). Granskningsmallen syftar till att bedöma hur hög risk för bias en studie har. Hög risk för bias innebär att studiens resultat med stor sannolikhet påverkats av brister, medan låg risk för bias innebär hög studiekvalitet. Granskningen utfördes först individuellt för att sedan jämföras och diskuteras tillsammans. Studiernas kvalitet bedömdes utifrån risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktbias. Kategorierna "bedömningsbias" och "bortfallsbias" bedömdes per utfallsmått smärta, stelhet och funktion. Även biverkningar granskades men uteslöts vid ett senare skede.

2.5 Evidensgradering (GRADE)

Alla artiklar som kvalitetsgranskades fick sådana resultat att de kunde evidensgraderas, *se tabell 2*. Även här användes en mall framtagen av SBU, "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" (44). Mallen bygger på en fyrgradig skala; hög (++++), måttlig (+++), låg (++) och mycket låg (+) tillförlitlighet. Detta anger hur bra vetenskapligt underlag studierna har. Studier som är RCT räknas som starkt vetenskapligt underlag och utgår därmed från +++, medan observationsstudier utgår från ++. Evidensstyrkan ska bedömas per utfallsmått. Denna översiktsartikel har bedömt evidensstyrka för utfallsmått smärta, funktion och stelhet.

3. Resultat

Tabell 2. Beskrivning av studierna

Författare, år, referens, land	Kuptniratsaikul. V, 2009, (42), Thailand	Kuptniratsaikul. V, 2014, (43) Thailand	Shep. D, 2019, (41), Indien
Studiedesign	RCT, enkelblindad, non-inferiority	RCT, dubbelblindad, non-inferiority	RCT, oblindad
Studiepopulation: Medelålder år	60,7*	60,6	52,6
Medelvärde antal månader med symtom	20,7*	51,7	7,4
Könsfördelning (% kvinnor)	80,3 %*	89,3 %	33,1 %
Antal randomiserade	107	367	149
Bortfall (%)	15 %	10 %	7 %
ITT/PP	PP	PP	ITT
Interventionsgrupp	C. domestica extrakt 500 mg x 4/dag. n = 45	C. domestica extrakt 500 mg x 3/dag. n = 171	BCM-95 500 mg x 3/dag. n = 70
Kontrollgrupp	Ibuprofen 400 mg x 2/dag. n = 46	Ibuprofen 400 mg x 3/dag. n = 161	Diklofenak 50 mg x 2/dag. n = 69
Studielängd	Sex veckor	Fyra veckor	28 dagar
Studiekvalitet	Medelhög	Hög	Medelhög

RCT, randomized controlled trial; ITT, intention to treat; PP, per protocol

3.1 Beskrivning av studierna

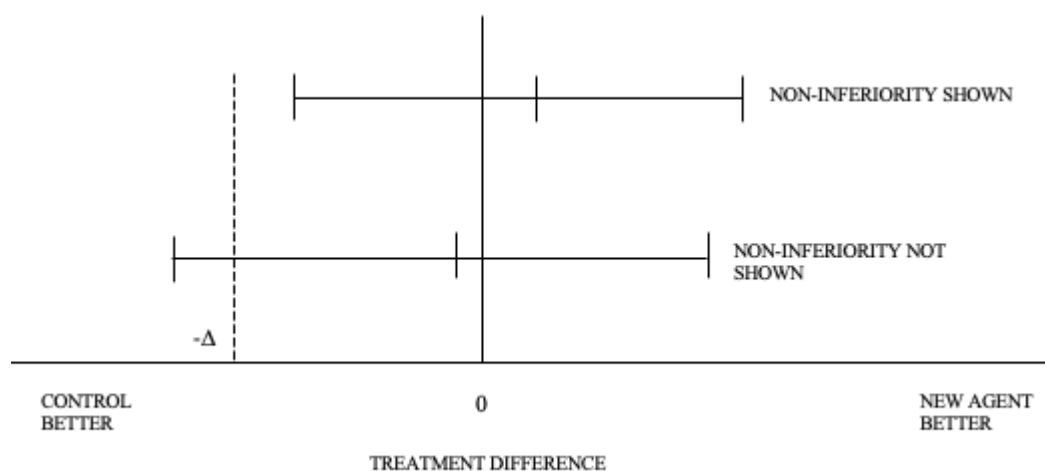
Två av de utvalda artiklarna är så kallade non-inferiority-studier. Dessa syftar till att undersöka om en ny behandling är likvärdig en aktiv behandling som redan används. Man vill alltså visa att det inte finns någon klinisk relevant skillnad mellan behandlingarna. Det kan ibland vara oetiskt att ge en grupp placebo och vid sådana situationer kan denna typ av studie vara fördelaktig. Non-inferiority-studier kan dock vara mer komplexa att designa, utföra och tolka än typiska

superiority-studier (45). Exempelvis tolkas p-värdet omvänt i non-inferiority-studier, vilket innebär att $p < 0,05$ inte visar någon statistisk signifikant skillnad (59).

I superiority-studier utförs oftast bara en intention-to-treat (ITT)-analys, till skillnad från non-inferiority-studier där man bör utföra både ITT- och per-protocol (PP)-analys. Detta för att kunna göra en så bra analys som möjligt och för att kunna försäkra en hög studiekvalitet (46).

För att kunna dra slutsatser kring non-inferiority-studier använder man sig av en förutbestämmd marginal. Marginalen ska vara baserad på kliniska grunder, t.ex. statistisk evidens från andra meta-analyser eller systematiska översiktsartiklar. Detta värdet innebär att en ny behandling kan uppvisa en likvärdig effekt jämfört med standardbehandlingen trots att den är sämre, om den har andra fördelar (47).

I dessa studier har ett tvåsidigt 95% konfidensintervall (KI) använts, vilket betyder att den nya behandlingen kan antingen påvisa bättre eller sämre effekt än den nuvarande behandlingen. Non-inferiority är dock visat så länge resultatet ligger inom den förutbestämda marginalen, *se figur 2* (48).



Figur 2. Non-inferiority.

3.1.1 Kuptniratsaikul. V, et al. 2009 (42)

”Efficacy and Safety of Curcuma domestica Extracts in Patients with Knee Osteoarthritis”

Studiens syfte var att undersöka hur effektivt och säkert *C. domestica* extrakt är för att minska smärta och förbättra funktionaliteten hos patienter med knäledartros.

Studien utfördes vid Siriraj Hospital i Bangkok, Thailand mellan april 2005 och maj 2006. Inklusionskriterier var vuxna med primär knäledartros enligt kriterierna för “American Rheumatism Association” (ARA), vilket innebär en uppskattad smärta ≥ 5 av 10 enligt NRS. Patienten skulle ha knäsmärta och radiografiska osteofyter samt minst en av följande kriterier: 1) > 50 år, 2) morgonstelhet som pågår < 30 minuter och 3) krepitation vid rörelse. Patienter med magsår, lever- och gallvägssjukdomar eller känd allergi mot curcumin eller Ibuprofen uteslöts.

Alla patienter ombads att avsluta all annan medicinering relaterad till knäledsartrosbehandling en vecka innan randomisering. De blev också instruerade att inte använda några andra läkemedel eller örter under studiens gång.

Totalt 107 patienter randomiserades till denna enkelblindade studie som pågick i sex veckor. Kontrollgruppen fick totalt 800 mg Ibuprofen per dag (400 mg x 2/dag). Dosen gavs enligt reumatologens rekommendation för behandling av äldre thailändska personer med knäledsartros, baserat på att de är mindre i storlek och för att minska risken för mag- och tarmbiverkningar. Interventionsgruppen fick totalt 2000 mg C. Domestica extrakt (500 mg x 4/dag) i sex veckor. Varje kapsel innehöll 250 mg curcuminoider. Läkaren som utredde behandlingens utfall var inte medveten om patientens behandling. Följsamhet till behandlingen kontrollerades genom "pill count method".

52 patienter randomiserades till Ibuprofengruppen, varav 45 fullföljde behandlingen. 55 patienter randomiserades till C. Domestica-gruppen och 46 patienter fullföljde. För att uppnå en power på 80 % krävdes ett stickprov på 50 patienter per grupp. PP-analys valdes för denna studie. Studien var designad som en non-inferioritystudie där relevant skillnad av "pain score" efter behandling definierades som +/- 1 poäng.

Primära utfallsmått var smärta vid gång på jämnt underlag och trappgång enligt NRS samt knäfunktion enligt tid spenderad på 100 meters gång samt upp- och nedgång för tio trappsteg. Även biverkningar registrerades.

Skillnaderna mellan grupperna i alla utfallsmått var inte statistiskt signifikanta men båda grupper visade en statistisk signifikant förbättring jämfört med baslinjevariablerna. Gällande biverkningar fanns ingen skillnad mellan grupperna. Följsamheten var bättre i Ibuprofengruppen än i gurkmeja-gruppen ($p = 0,001$). Det kunde dock inte dras någon slutsats om att effekten av behandlingarna var lika, eftersom den övre gränsen av konfidensintervallet överskred den förutbestämda poängen (+/- 1).

Kvalitetsbedömning

Behandlingsbias bedömdes som medelhög eftersom patienterna inte var blindade samt att följsamheten var något bättre i den ena gruppen. Även bedömningsbias ansågs medelhög för alla utfallsmått, på grund av att det inte gjorts en ITT-analys samt att det fanns oklarheter i vem som utvärderat resultatet. Dock gavs ytterligare avdrag för effektmåttet "funktion", då det inte användes en validerad mätmetod. Ett relativt stort bortfall samt oklarheter angående den statistiska hanteringen av dessa resulterade i att även bortfallsbias blev medelhögt. Studien ansågs ha hög risk för rapporteringsbias då det saknades studieprotokoll. Risken för selektionsbias och intressekonfliktbias bedömdes som låg. Det slutgiltiga resultatet blev således att studien hade medelhög studiekvalitet, gällande alla utfallsmått.

3.1.2 Kuptniratsaikul. V, et al. 2014 (43)

"Efficacy and Safety of Curcuma domestica Extracts compared with Ibuprofen in patients with Knee Osteoarthritis: a multicenter study."

Denna studie syftade till att bestämma hur effektiv och säker C. domestica extrakt är när det kommer till smärtlindring och funktionell förbättring hos patienter med knäledsartros.

Efter att studien registrerats och godkänts av flertalet sjukhus i Thailand rekryterades patienter med knäledsartros. Inklusionskriterierna för att kunna delta i studien var, enligt ARA, primär knäledsartros med en smärtgrad ≥ 5 av max 10 hos personer ≥ 50 år. De patienter med onormal lever- eller njurfunktion, magsår, allergi mot gurkmeja eller Ibuprofen och som ej kunde gå var exkluderade från studien.

Studien fortgick under fyra veckor och var en dubbelblindad studie där 367 patienter randomiserades för att antingen få 1200 mg Ibuprofen/dag eller 1500 mg C. domestica/dag. Medicinen togs i form av kapslar, 2 kapslar x3/dag efter måltid. Kapslarna gjordes identiska för att blinda patienterna. Annan medicin fick ej intas under studiens gång.

I interventionsgruppen var antalet randomiserade patienter 185 st varav 171 genomförde studien och i kontrollgruppen var antalet 182 st varav 160 slutförde studien. Enligt studien krävdes det 198 individer per grupp för att uppnå en power på 80%. I baslinjen fanns det ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna. Studien var designad som en non-inferioritetsstudie där signifikant skillnad av WOMAC "pain score" efter behandling var +/- 0,5 poäng.

Effektmåtten som utvärderades i denna studie var WOMAC smärta, WOMAC stelhet, WOMAC funktion, WOMAC total, 6-minuters gångtest samt biverkningar för att kontrollera säkerheten av medicinen. WOMAC smärta var det primära utfallsmåttet.

Grupperna behandlades likadant och resultaten evalueras av samma utvärderare vid halva studiens gång och vid studiens slut. Följsamheten var god i bägge grupperna och kontrollerades genom "pill count method".

Studien visade en statistisk signifikant förbättring av alla WOMAC-mått inom båda grupper jämfört med baslinjen men ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna. Efter att ha använt ett non-inferioritetstest med 95% KI på WOMAC total, smärta och funktion kunde man dra slutsatsen att C. domestica är likvärdigt med Ibuprofen när det kommer till behandling av primär knäledsartros. Det var ingen skillnad mellan grupperna i antalet deltagare som utvecklade biverkningar. Däremot var det fler i Ibuprofengruppen som upplevde magsmärtor-/obehag, vilket var statistiskt signifikant.

Kvalitetsbedömning

Selektionsbias, behandlingsbias och bedömningsbias bedömdes alla som låga. Detta framförallt då randomiseringen utfördes på ett lämpligt sätt med två likartade grupper samt att studien var dubbelblindad. Vidare förelåg det inte heller någon intressekonflikt bakom studien vilket tydde på hög kvalitet. Antalet avhopp var tillfredsställande låga i studien. Trots det klassades risken för bortfallsbias som medelhög, på grund av att bortfallen var obalanserade mellan grupperna, 14 st i gurkmejagruppen jämfört med 22 st i Ibuprofengruppen. På grund av att författarna endast gjort en PP-analys var basvariablerna för dessa bortfall inte heller redovisade. Vidare var den statistiska hanteringen inte heller adekvat då ingen imputeringsmetod användes. Avsaknaden av en ITT-analys påverkade således bortfallsbias från att bedömas som låg. Rapporteringsbias bedömdes som medelhög främst till följd av att utfallsmåtten inte stämde överens eller redovisades på ett fullständigt sätt i studien jämfört med vad som framkom i studieprotokollet. Trots dessa nedgraderingar värderades studien att ha låg risk för bias för samtliga utfallsmått, d.v.s. hög studiekvalitet.

3.1.3 Shep. D, et al. 2019 (41)

“Safety and efficacy of curcumin versus Diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study.”

Studiens syfte var att jämföra effektiviteten och säkerheten av gurkmeja med Diklofenak för behandling av knäledsartros.

Denna randomiserade, oblindade och aktivt kontrollerade studie genomfördes på ett sjukhus i Indien. Inklusionskriterier var patienter mellan 38 - 65 år som haft symtom minst tre månader och med behov av anti-inflammatoriska läkemedel. Kriterier enligt “American College of Rheumatology” (ACR) och smärtskattning ≥ 4 på VAS var också krav. Exklusionskriterier var bl.a. personer med; kortikosteroidinjiceringar senaste fyra veckorna; magsår eller andra magtarmsbesvär; sekundär OA; känd överkänslighet mot Diklofenak eller gurkmeja.

Patienter som använde smärtstillande sedan innan hade en “washout period” i minst 3 - 7 dagar innan interventionen startade. Även kostintaget av gurkmeja var begränsat och alla patienter blev ombedda att inte ändra några kostvanor eller fysisk aktivitet.

74 patienter randomiserades till interventionsgruppen, varav 70 st fullföljde behandling. De fick 500 mg BCM-95 tre gånger dagligen, innehållande minst 68 % curcumin (340 mg). Till kontrollgruppen randomiserades 75 patienter, varav 69 st fullföljde. Denna grupp fick 50 mg Diklofenak två gånger dagligen. Båda grupper behandlades i 28 dagar och följsamheten kontrollerades vid varje besök.

Det primära utfallsmåttet var förbättring i smärta vid varje utvärderingsbesök enligt VAS. Sekundära utfallsmått var förbättring i smärta enligt KOOS, anti-flatulens, viktminskning, patientens uppskattning av allmän symtomfrihet, läkarens utvärdering av behandlingen samt effekt på magsår. Baserat på 80 % power krävdes 65 patienter per grupp. All statistisk analys genomfördes enligt ITT med beräkningsmetoden “last observation carried forward”.

Båda grupperna visade en statistisk signifikant minskning i smärta (VAS-poäng) vid dag 28 jämfört med baslinjevärden. Däremot visades ingen statistisk signifikant skillnad i minskning mellan grupperna. Gällande KOOS visade båda grupper en statistisk signifikant förbättring på alla fem skalor, vid varje utvärderingsbesök. Skillnaden mellan grupperna var dock inte statistiskt signifikant. Det var fler rapporterade biverkningar i kontrollgruppen än i interventionsgruppen, vilket var statistiskt signifikant.

Kvalitetsbedömning

Studien använde en lämplig randomiseringsmetod och grupperna var jämlika vilket gjorde att risken för selektionsbias bedömdes som låg. Risk för bortfallsbias ansågs också som låg, då det var ett litet bortfall i båda grupperna. Dock redovisades inte basvariablerna för de som föll bort vilket ansågs vara en nackdel. Vidare svagheter i studien var att den var oblindad och att följsamheten i grupperna inte redovisades på ett optimalt sätt. Detta gjorde att risken för behandlingsbias klassades som hög. Det fanns flera svagheter inom bedömningsbias, t.ex. oklarheter i vem som utvärderade utfallsmåtten och att det enbart gjordes en ITT-analys. Detta ansågs dock inte vara tillräckligt för att nedgradera för utfallsmåttet smärta, och risken för bias bedömdes därmed som låg. För utfallsmåtten funktion och stelhet var tidpunkterna för analys inte optimala, vilket tillsammans med tidigare nämnda svagheter resulterade i medelhög risk. Författarna utgick från ett studieprotokoll, men då utfallsmåtten inte stämde överens med de som

redovisades i studien, ansågs risken för rapporteringsbias som medelhög. Det var låg risk att resultatet påverkats av intressekonflikt. Sammanfattningsvis bedömdes studien ha medelhög kvalitet.

3.2 Beskrivning av resultat

Tabell 4, 5 och 6 visar resultatet för effektmåtten smärta, stelhet och funktion. Gemensamt för resultaten i samtliga studier var att det fanns en signifikant skillnad inom båda grupperna. Kuptniratsaikul et al., (43) var den enda som utfört ett non-inferioritetstest och som visade en statistisk signifikant effekt inom smärta ($p=0,018$) och funktion ($p=0,010$). Dessa värden innebär att det inte fanns någon skillnad mellan grupperna, d.v.s att *C. domestica* extrakt gett likvärdig effekt som ibuprofen.

Två studier i tabell 4, där mätverktygen NRS och VAS användes, visar negativa siffror (42, 41). Detta beror på att dessa smärtskattningsinstrument baseras på skalor från 1 till 10, där en förbättring av smärta innebär en lägre siffra. Exempelvis har patienterna i Kuptniratsaikul et al. (42) skattat smärtan vid gång till 5,3 vid vecka 0 och sedan 2,7 vid vecka 6. Detta innebär att förändringen får ett negativt värde, vilket i detta fall är ett positivt resultat. WOMAC skattas likadant som mätverktygen NRS och VAS, men då studien utfört ett non-inferioritetstest, blir dessa siffror inte negativa (43). Eftersom KOOS poängskala är omvänd, det vill säga att en högre siffra innebär en större förbättring, får förändringen i effekt ett positivt värde (41). Skillnaden mellan en negativ och en positiv effekt har därmed samma innebörd i dessa studier, en förbättring av smärtupplevelsen.

Tabell 4. Effektmått: smärta

	Effekt i interventionsgrupp, I (ange Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (ange Δ)	Interventionseffekt (ΔI minus ΔK)	Interventionseffekt (%)	P-värde för differens	P-värde för differens (non-inferiority)**	Mätverktyg
Kuptniratsaikul. V, 2009 (42)	-2,6 ^{a*} -2,6 ^{b*}	-1,9 ^{a*} -2,4 ^{b*}	-0,7 ^a -0,2 ^b	-11,1 % ^a -6,9 % ^b	0,20 ^a 0,92 ^b	-	NRS
Kuptniratsaikul. V, 2014 (43)	3,25*	3,17*	0,08	2,6%	-	0,018	WOMAC smärta
Shep. D, 2019 (41)	-5,64*	-5,61*	-0,03	-0,1%	0,82	-	VAS
Shep. D, 2019 (41)	35,48*	37,23*	-1,75	-3,4%	0,15	-	KOOS

^a Smärta vid jämn gång

^b Smärta vid trappgång

* Statistisk signifikant skillnad inom gruppen, $P < 0,05$

** $P < 0,05$ innebär att det inte finns någon skillnad mellan grupperna

Tabell 5. Effektmått: stelhet

	Effekt i interventionsgrupp, I (ange Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (ange Δ)	Interventionseffekt (ΔI minus ΔK)	Interventionseffekt (%)	P-värde för differens	P-värde för differens (non-inferiority)**	Mätverktyg
Kuptniratsaikul. V, 2014 (43)	3,28*	3,16*	1,1	3,6%	-	0,060	WOMAC stelhet

Shep. D, 2019 (41)	12,19*	13,26*	-1,07	-1,9%	0,94		KOOS symptom ^x
--------------------	--------	--------	-------	-------	------	--	---------------------------

^xSvullnad, krepitationer, stelhet

*P <0,001 statistisk signifikant skillnad inom gruppen, P<0,05

** P <0,05 innebär att det inte finns någon skillnad mellan grupperna

Tabell 6. Effektmått: funktion

	Effekt i interventions-grupp, I (ange Δ)	Effekt i kontrollgruppen, K (ange Δ)	Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)	Interventions-effekt (%)	P-värde för differens	P-värde för differens (non-inferiority)**	Mätverktyg
Kuptniratsaikul. V, 2009 (42)	10,1 ^{c*} 6,0 ^{d*}	5,0 ^{c*} 3,3 ^{d*}	5,1 ^c 2,7 ^d	4 % ^c 6 % ^d	0,16 ^c 0,10 ^d		Sekunder (förbättring)
Kuptniratsaikul. V, 2014 (43)	3,41*	3,26*	0,15	0,4%	-	0,010	WOMAC funktion
Shep. D, 2019 (41)	36,13 ^{e*} 44,28 ^{f*}	34,97 ^{e*} 43,33 ^{f*}	1,16 ^e 0,95 ^f	5% ^e 9,7% ^f	0,34 ^e 0,15 ^f		KOOS funktion

^c100-m gång (sekunder)

^dTrappgång (sekunder)

^eFunktion i vardag

^fFunktion vid sport & nöje

* Statistisk signifikant skillnad inom gruppen, P<0,05

**P <0,05 innebär att det inte finns någon skillnad mellan grupperna

Tabell 7. Evidensstyrka

	Effektmått		
	Smärta	Stelhet	Funktion
Antal studier	3	2	3
Risk för bias	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)
Överensstämmelse	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Bekymmersam heterogenitet (-1)
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)
Precision	Vissa problem (?)	Vissa problem (?)	Vissa problem (?)
Publikationsbias	Vissa problem (?)	Inga problem (0)	Vissa problem (?)
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)	Låg (++)

3.3 Evidensgradering

Evidensgradering utfördes per enskilt utfallsmått. Alla studier utgick från starkt vetenskapligt underlag (++++) . I graderingen för effektmåtten smärta och funktion ingick alla tre studier, medan endast två ingick i graderingen för stelhet. Gemensamt för alla mått var att de hade allvarliga begränsningar vid risk för bias, främst på grund av att två studier inte var dubbelblindade samt för avsaknad av eller brister i protokollet. Överförbarhet och precision blev också lika för alla mått, varav vissa problem förekom i precision gällande power, men inte tillräckligt för att sänka graderingen. Utfallsmåttet funktion var det enda mått som nedgraderades

för överensstämmelse, då både mätverktygen och effektstorleken skiljde sig mellan grupperna. Gällande utfallsmåtten smärta och funktion fanns det vissa problem med publikationsbias, eftersom två av tre studier hade samma författare. Trots brist på en del signifikanta resultat mellan grupperna visade interventionen på en effekt, och i vissa fall en likvärdig effekt gentemot kontrollgruppen i studierna. Sammantaget fanns det måttlig (+++) evidens för smärta och stelhet, och låg (++) evidens för funktion.

4. Diskussion

4.1. Inledning

Tre studier ingår i denna översiktsartikel (41-43), varav alla har kvalitetsgranskats och evidensgraderats. De effektmått som undersöktes var smärta, stelhet och funktion. Det finns måttlig evidens för att gurkmeja har likvärdig effekt som NSAID på smärta och stelhet, medan evidensen för effektmåttet funktion är låg. Alla studier visade en signifikant effekt inom gruppen jämfört med baslinjen, men inga statistiska skillnader förekom mellan grupperna vid superiority-test. En studie visade en statistisk signifikant förbättring av smärta och funktion i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen vid non-inferiority-test.

Det främsta inklusionskriteriet i samtliga studier var patienter med primär knäledsartros enligt Altmans kriterier. Det har dock diskuterats om all OA kan vara sekundär, eftersom de exakta orsakerna till OA fortfarande är okända. Av den orsaken används ordet idiopatisk istället för primär (12).

Som tidigare nämnts, gjordes en systematisk översiktsartikel år 2016 (40). Detta var den första och hittills enda litteraturöversikt som undersökt effekten av gurkmeja vid behandling av OA. De åtta RCT som ingick i denna hade dock olika behandlingar inom interventions- och kontrollgrupperna, och var inte gjorda specifikt på patienter med knäledsartros. Resultaten påvisade en signifikant skillnad på de placebokontrollerade curcuminstudierna som ingick i artikeln. Tre studier visade ett mycket lägre VAS värde i curcumingruppen än i placebogruppen ($P < 0,00001$). Samma tre studier visade också en signifikant skillnad i WOMAC smärta ($P < 0,009$). I de resterande fem studier som var läkemedelskontrollerade curcuminstudier kunde man inte observera en signifikant skillnad ($P = 0,1$). Slutsatsen som drogs var att det inte fanns tillräckliga evidens för att kunna bekräfta effekten av gurkmeja och därmed tillåta en rekommendation för användning av kapslarna som behandling. Trots detta finns det ändå en stark grund för nyttjande av gurkmejakapslar som kosttillskott vid konventionell terapi. Det finns också tillräckliga evidens för att stödja större kliniska prövningar som i framtiden kan leda till att denna behandling accepteras som standardterapi för flera former av OA samt andra inflammatoriska tillstånd.

Ytterligare studier som behandlar samma ämne har därefter publicerats. Detta öppnade upp för en nyare översiktsartikel, specificerad på gurkmeja i jämförelse mot NSAID hos patienter med knäledsartros.

4.2 Metoddiskussion

Litteratursökningen gjordes i databaserna PubMed och Scopus, då de var mest relevanta för denna typ av arbete inom medicin och hälsa. Dock kan relevanta artiklar som publicerats i andra

databaser missats. Sökningen som gjordes innefattade endast några få MeSH-termer, som t.ex. "Curcuma" och "Osteoarthritis, Knee" med olika synonymer. Detta resulterade i 73 träffar och många av dessa kunde sällas bort direkt, bl.a. djurstudier och icke-RCT. Resterande studier var av god kvalitet och relevanta för ämnet, därmed krävdes ingen bredare litteratursökning.

Kvalitetsgranskningen utfördes av författarna individuellt med SBU:s mall. Detta eliminerade chansen att påverkas av varandras åsikter och tolkningar. Därefter diskuterades granskningarna tillsammans och eventuella frågetecken utreddes med handledaren. Evidensgraderingen (GRADE) utfördes ihop, något som kan ses som en svaghet då det ökar risken för subjektivitet. Skälet till detta var dock att författarna inte hade någon erfarenhet av evidensgradering sedan tidigare. Denna svaghet valdes dock att förbises för att forma en så bra GRADE som möjligt. En annan svaghet med översiktsartikeln var att författarna inte hade någon erfarenhet av non-inferioritetsstudier.

Granskningen gjordes till en början på fyra utfallsmått, smärta, stelhet, funktion och biverkningar. Det sistnämnda uteslöts dock i efterhand på grund av brister i metod och resultat i samtliga studier. Trots att det inte inkluderats som effektmått ansågs det ändå värdefullt att ta hänsyn till biverkningar, då det är en av nackdelarna med NSAID.

4.3 Resultatdiskussion

Studierna från 2009 (42) och 2014 (43) har en del likheter när det kommer till intervention och studiedesign då de har samma författare. Populationen i dessa studier bestod av majoriteten kvinnor över 50 år, vilket kan förklaras av att knäledsartros är mer förekommande hos denna grupp. Gemensamt för båda studier var också att det inte fanns några krav på duration av symtom. Av den orsaken fanns en stor spridning i denna baslinjevariabel. Dessa siffror indikerade att vissa haft symtom endast några få veckor, medan vissa haft symtom i flera år. Denna faktor kan ha påverkat effekten av båda behandlingar, då deltagarna med längre sjukdomsduration sannolikt behandlats med NSAID tidigare. Skillnaden mellan dessa studier var framförallt de förbättringar som utfördes i den senare studien (43), så som större population, dubbelblindning, ändrad dos och frekvens av gurkmeja och NSAID samt kortare studielängd. De har också använt olika mätverktyg, NRS samt WOMAC, vilket kan påverka jämförbarheten i resultaten.

I samtliga studier beräknades 80 % power för antal deltagare som behövdes för att besvara frågeställningen. Denna uppnåddes inte i Kuptniratsaikul et al. 2009 (42) på grund av inadekvat populationsstorlek. Av den orsaken ökade författarna gruppstorleken markant till deras andra studie (43), men trots det uppnåddes inte heller power i den. Shep et al (41), var således den enda studie som uppfyllde detta kriterium. Då större studiepopulation innebär pålitligare resultat kan det vara en svaghet att en studie inte uppnår sin powerberäkning.

Gällande val av PP- eller ITT-analys har Kuptniratsaikul et al. (42, 43) valt PP-analys i båda sina studier. I studien från 2009 har man dock endast redovisat baslinjevariablerna för deltagarna innan bortfall, vilket blir problematiskt när man jämför resultaten med baslinjen. Shep et al. (41) har istället utfört en ITT-analys. Den har också en del brister, då baslinjevariablerna för de deltagare som hoppade av studien inte har redovisats. Resultaten från deras ITT-analys blir därmed svårbedömda.

Utfallsmåtten som studerades var alla känsliga för bedömningsbias då de mätverktyg som användes baserades på uppskattningar av patienterna. Det fanns dock ett utfallsmått som inte mättes med ett subjektivt verktyg. Detta gäller "funktion", som bedömdes med digitalt stoppur vid 100-meters gång samt trappgång (42). Detta kan vara en förklaring till varför interventionseffekten mellan studierna skiljer sig i effektmåttet funktion (tabell 6).

Alla studier visade en förbättring jämfört med baslinjen inom grupperna. I Shep et al. (41), var förbättringen nästan dubbelt så stor procentuellt, något som kan bero på flera variabler. En teori är att det påverkats av att patienterna var oblidade, vilket kan ha ökat risken för behandlingsbias. Dock fick grupperna likvärdiga resultat, något som tyder på att det inte hade någon betydelse. En annan teori är att varianterna av NSAID och gurkmeja har påverkat resultatet.

Interventionsgruppen fick BCM-95, en blandning av curcuminoider och essentiella oljor från gurkmeja som enligt studier ökar biotillgängligheten (38). Kontrollgruppen fick 100 mg Diklofenak, till skillnad från de andra studier där de fick 800 mg eller 1200 mg Ibuprofen. En systematisk översiktsartikel gjord på 176 studier har visat att 150 mg Diklofenak/dag ger bättre smärtstillande effekt (VAS) än 2400 mg Ibuprofen/dag och att en dos på 100 mg Diklofenak/dag ger jämbördig effekt som 2400 mg Ibuprofen/dag (49). Utifrån detta kan en slutsats dras om att 100 mg Diklofenak troligtvis ger bättre effekt än 800-1200 mg Ibuprofen.

Biverkningar

Biverkningar var ytterligare ett utfallsmått som undersöktes i samtliga studier, men på grund av att evidensgraderingen resulterade i mycket låg kvalitet valdes effektmåttet att uteslutas. Trots det finns ett värde av att reflektera över huruvida biverkningar uppvisades eller inte, eftersom det finns studier som visar att NSAID medför negativa konsekvenser (50). Både Kupniratsaikul et al. (42) och Shep et al. (41) visade en statistisk signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller biverkningar. Denna signifikanta skillnaden kan dock vara falskt låg eftersom det är troligt att deltagarna behandlats med NSAID tidigare och därmed byggt upp en tolerans. En stor kohortstudie har visat att Diklofenak medför större risk för hjärt- och kärlsjukdomar jämfört med andra NSAID (50). Man har också funnit en koppling mellan användandet av NSAID och övre gastrointestinala komplikationer (51). Enligt SBU saknas det vetenskapligt underlag både för smärtlindrande effekter och biverkningar vid långtidsbehandling (> 12 månader) med NSAID. Därför behövs mer forskning på alternativa behandlingar med jämbördig effekt men med färre biverkningar (52). Studierna i denna översiktsartikel har visat att gurkmeja har en högre säkerhetsprofil än NSAID samtidigt som det har en likvärdig effekt.

Non-inferiority

Studiernas syfte är att visa säkerheten och effekten av gurkmeja jämfört med NSAID. För att kunna rekommendera gurkmeja som behandling räcker det alltså att den inte är sämre än standardbehandlingen, så länge säkerhetsprofilen är bättre. För att kunna dra en tydlig slutsats kring detta rekommenderas det att studien designas enligt non-inferiority. Shep et al. (41) har dock inte valt att utforma sin studie som en non-inferiority, vilket kan missgynna resultatet. Kupniratsaikul et al. (42, 43) beskriver i sina metoder att studierna är designade som non-inferioritystudier, men de har inte utfört korrekta statistiska test för detta i deras första studie (42). Enligt Christensen (46) är det ett vanligt förekommande problem att non-inferioritystudier är planerade och analyserade som superioritystudier och att avsaknaden av statistisk signifikant skillnad kan tolkas som att behandlingarna är lika. Kupniratsaikul et al. 2009 (42) har gjort ett vanligt superiority-test och därefter använt den förutbestämda poängen (marginalen) för att visa om behandlingarna var lika. Ett sådant test kallas för ekvivalens-test och är designat för att inte visa någon skillnad mellan grupperna. Detta betyder att även om den nya behandlingen är bättre än standardbehandlingen är ekvivalens inte uppvisat (48).

I Kupniratsaikul et al. 2014 (43) har de haft möjlighet att förbättra metoden utifrån deras tidigare studie, däribland huruvida det använts ett non-inferioritytest. Inför detta test minskades räckvidden (Δ) till +/-0,5 poäng istället för +/-1 poäng som tidigare använts. På grund av detta kunde ett mer rättvist resultat visas, då det fanns en signifikant skillnad mellan grupperna vad gällde smärta och funktion. Därmed kunde en tydligare slutsats dras om att den nya behandlingen är likvärdig med standardbehandlingen. Tillvägagångssättet för valet av marginal (Δ) redovisades inte i någon av studierna. Detta kan förklaras av att de riktlinjer som finns för specificering av marginaler är begränsade (53).

I riktlinjer för non-inferioritystudier rekommenderas oftast att utföra både ITT- och PP-analys (47). Därför kan det ses som en svaghet att Kupniratsaikul et al. (42, 43) endast gjort PP-analyser i båda studier. Definitionerna för vad som bör ingå i de olika analyserna är dock inkonsekventa.

4.3.1 Studiernas överförbarhet

Studierna har utförts på populationer från Thailand och Indien. Då den asiatiska befolkningen generellt har en mindre kroppsbyggnad, kan det vara svårt att applicera resultaten på populationer från andra delar av världen. Doserna för Ibuprofen kan därmed behöva justeras beroende på populationen i fråga. I Kupniratsaikul et al. 2014 (43) valdes en dos på 800-1200 mg, vilket rekommenderades av en reumatolog utifrån de äldre thailändarnas kroppsstorlek. I Sverige är 1200 mg Ibuprofen den maximala dygnsdosen vilket ökar överförbarheten av studien. Dock hade utfallet kunnat se annorlunda ut då svenskar normalt har en större kroppsbyggnad än thailändare. Gurkmeja är en råvara som är vanligt förekommande i Asien, framför allt inom Ayurveda, men också i thailändsk matlagning. Därmed kan man anta att befolkningen har en viss tilltro till gurkmeja, vilket kan medföra en större interventionseffekt och bättre följsamhet. En likadan intervention på svensk befolkning, som har annorlunda matkultur, kan leda till ett annat resultat.

4.3.2 Miljöperspektiv, mänskliga rättigheter och hållbarhet.

Gurkmeja

Den största producenten av gurkmeja i världen är Indien men plantan växer också fritt i andra delar av Asien samt i Centralamerika (54). Detta innebär att gurkmejan färdas långa vägar för att importeras till Sverige. Totalimporten år 2014-2015 var 385 ton (55).

Ur ett miljöperspektiv vore det fördelaktigt om endast gurkmejaroten kunde utvinnas i exportländerna för att sedan transporteras till Sverige och produceras som t.ex. krydda, pulver eller kapslar. Om det funnits möjlighet till en helsvensk produktion av gurkmeja, d.v.s. att även odla plantan här, hade det varit av stor fördel. Detta är dock inte optimalt då plantan kräver ett varmare klimat. En annan fördel med en svensk produktion av gurkmeja vore de arbetsförhållanden som är bättre här än i t.ex. Indien där det förekommer barnarbete. Över 12 miljoner barn i Indien arbetar, varav 75 - 85 % jobbar inom jordbruk (56).

Kapslarna som omsluter gurkmejan är i de flesta kosttillskott en vegetabilisk kapsel gjorda av cellulosa. Cellulosa är syntetiskt framställd och går under namnet mikrokristallin cellulosa. Mikrokristallin cellulosa kan i vissa fall framställas från bomull som behandlats med syra. Detta kan göra att den innehåller oönskade ämnen då bomull är något som är hårt besprutad för att minska angrepp från skadedjur. Mikrokristallin cellulosa är annars ett vanligt material som används för att omsluta läkemedel eller kosttillskott, då den besitter egenskaper som gör att den inte löses upp i vatten (67).

Enligt livsmedelsverket har undersökningar visat att just Ayurvedaproukter innehållit höga halter av arsenik, bly och kvicksilver (68). Detta poängterar vikten av att undersöka halterna av olika tungmetaller i kapslar som man framställer. Biocurcumax är ur många synvinklar ett miljövänligt alternativ då inga skadliga lösningsmedel används för att framställa kapseln. Produkten testas också i laboratorium för tungmetaller som t.ex. bly, arsenik, kadmium och kvicksilver (69).

Det är svårt att veta den exakta mängden curcumin som finns i olika kapslar, då mängden curcuminoider är det som främst redovisas. Det man vet är att från den torkade pulveriserade roten kan man få ut 3-5% curcuminoider varav 50-60% består av curcumin (36). Om dessa siffror går att använda för att räkna ut mängderna i just kapslar är dock oklart. I Kuptniratsaikul et al. (42, 43) innehåller *C. domestica* kapslarna 250 mg curcuminoider. Om 50-60 % av detta kan räknas som curcumin innebär det att tre kapslar motsvarar 375 mg curcumin. För att komma upp i samma mängd genom att inta gurkmeja som krydda skulle detta innebära ca. 5-8 tsk/dag. I Shep et al. (41) skriver de dock att varje kapsel BCM-95 innehåller minst 68 % curcumin, vilket då blir 1020 mg av den totala dygnsdosen (1500 mg BCM-95) som deltagarna fått. Denna dos är betydligt svårare att uppnå genom kosten. Däremot kan även åtta teskedar vara svårt att få i sig, då det skulle innebära nästan en hel kryddbuk.

NSAID

NSAID är en av de mest använda läkemedlen i Sverige. Exempelvis får över 300 000 patienter minst ett utskrivet recept av Diklofenak per år. Alla läkemedel som intas lämnar människokroppen via urin och feces och förs sedan ut via avloppssystem ut i miljön. De svenska reningsverken är normalt sett inte byggda för att rena vattnet från läkemedel. Detta leder till att läkemedelsrester som passerar reningsstegen förs ut i vattnet, utan att halterna eller egenskaperna av läkemedlet har förändrats i särskilt hög grad. Trots att man inte vet exakt hur dessa halter kan påverka miljön, har man i fält- och laboratoriestudier sett negativa effekter på levande organismer vid samma mängd koncentrationer som uppmätts i vår miljö (57). Detta kan bland annat leda till störningar i fortplantning och hormonell funktion hos vattenlevande organismer, som genom naturens kretslopp sedan kan återkomma till människokroppen genom vatten och föda. Diklofenak har visats vara det ämne som har mest negativ påverkan på miljön, bl.a. på grund av låg reningseffekt (58). Andra alternativ än läkemedel, med mindre negativ miljöpåverkan, hade därmed varit fördelaktigt att kunna använda ur ett hållbarhetsperspektiv.

5. Slutsats

Det finns måttlig (+++) vetenskaplig evidens att gurkmeja är likvärdigt NSAID för att minska smärta och stelhet vid knäledsartros. Det är också möjligt att gurkmeja har en likvärdig effekt som NSAID för att förbättra funktionen i knäleden (låg tillförlitlighet ++).

6. Referenser

1. European Opinion Research Group. Health, food and alcohol and safety [Internet]. Bryssel: The European Opinion Research Group; 2003. 186; 59. [citerad 2020-04-07]. Hämtad från: https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/ebs/ebs_186_en.pdf.
2. Nelms M, Sucher P, K., Lacey T. Nutrition Therapy and Pathophysiology. Third Edition. Boston: Cengage Learning; 2016.
3. Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012 (HSLF-FS 2012:5-1) [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen [citerad 2020-04-09]. Hämtad från <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2012-5-1.pdf>
4. Reumatikerförbundet. För dig som har en reumatisk sjukdom [Internet]. Stockholm: Reumatikerförbundet; [okänt år], [citerad 2020-05-12]. Hämtad från: <https://reumatiker.se/for-dig-som/for-dig-som-har-en-reumatisk-sjukdom/>
5. Socialstyrelsen. Vårdutnyttjande i rörelseorganens sjukdomar (2009-126-153) [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen [citerad 2020-04-07]. Hämtad från https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2009-126-153_2009126153.pdf
6. Sand O, Sjaastad VO, Haug E, Bjälje G, J. Människokroppen. Liber AB: Stockholm; 2007.
7. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions [Internet]. 2020 [citerad 2020-04-07]. Hämtad från: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
8. Petersson IF, Boegard T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(8):493-6.
9. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer - Utvärdering Vård vid rörelseorganens sjukdomar (2014-10-3) [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen [citerad 2020-04-07]. Hämtad från <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2014-10-3.pdf>
10. BOA. Statistik 2020 [Internet]. Göteborg: Bättre Omhändertagande av patienter med Artros; 2020 [uppdaterad 2020-05-13; citerad 2020-05-05]. Hämtad från <https://boa.registercentrum.se/statistik/statistik/p/HJSjx8Jvx#!overview>.
11. Nived O, Sturfeldt, G. Reumatiska sjukdomar [Internet]. 2014. Läkemedsverket [uppdaterad 2015-08-27; citerad 2020-05-12]. Hämtad från: https://lakemedelsboken.se/kapitel/rorelseapparaten/reumatiska_sjukdomar.html?search=reuma&id=p2_4#p2_4
12. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.
13. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.
14. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(3):358-65.
15. Unneby A. Smärtskattningsinstrument [Internet]. Stockholm; Vårdhandboken; 2019. [uppdaterad 2019-07-11; citerad 2020-04-09]. Hämtad från <https://www.vardhandboken.se/vard->

och-behandling/akut-bedomning-och-skattning/smarts kattning-av-akut-och-postoperativ-smarta/smarts kattningsinstrument/.

16. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain*. 2018;18(1):99-107.
17. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:64.
18. Kuptniratsaikul V, Rattanachaiyanont M. Validation of a modified Thai version of the Western Ontario and McMaster (WOMAC) osteoarthritis index for knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1641-5.
19. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.
20. Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1989;32(1):1-9.
21. 1177 Vårdguiden. Receptfria läkemedel vid tillfällig smärta - vad ska jag välja? [Internet]. Sverige: 1177 Vårdguiden; 2019 [uppdaterad 2019-06-17; citerad 2020-04-08]. Hämtad från: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/lakemedel-utifran-diagnos/receptfria-lakemedel-vid-tillfallig-smarta---vad-ska-jag-valja/>.
22. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. Ibuprofen ABECE. [Internet]. Stockholm: Fass; 2019. [Uppdaterad 2020-04-30; citerad 2020-04-08] Hämtad från <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20161206000141>.
23. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. Diklofenak Mylan. [Internet]. Stockholm: Fass; 2019. [Uppdaterad 2020-02-01; citerad 2020-04-08] Hämtad från <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19871211000060>.
24. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-96.
25. Abramsson L, Andersson A, Nilsson G. *Näringslära för högskolan*. Liber AB: Stockholm; 2013.
26. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(9):929-39.
27. Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res*. 2016;36(5):391-401.
28. Hosseini B, Berthon BS, Saedisomeolia A, Starkey MR, Collison A, Wark PAB, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):136-55.
29. Eichelmann F, Schwingshackl L, Fedirko V, Aleksandrova K. Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obes Rev*. 2016;17(11):1067-79.
30. Svensk MeSH [Internet]. Stockholm: Karolinska Institutet. Universitetsbiblioteket; 1998 - . [citerad 2020-04-08]. Hämtad från: <https://mesh.kib.ki.se/term/D000975/antioxidants>
31. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010;2(12):1231-46.
32. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr*. 2002;132(3):461-71.

33. Halvorsen BL, Carlsen MH, Phillips KM, Bohn SK, Holte K, Jacobs DR, Jr., et al. Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):95-135.
34. Kocaadam B, Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889-95.
35. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1325-48.
36. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, Chin D, Wagner AE, Rimbach G. Curcumin--from molecule to biological function. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012;51(22):5308-32.
37. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E100) as a food additive. *EFSA Journal* 2010;2010; 8(9):1679.
38. Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95CG (Biocurcumin), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70(4):445-9.
39. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003;9(1):161-8.
40. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2016;19(8):717-29.
41. Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials*. 2019;20(1):214.
42. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 2009;15(8):891-7.
43. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawe M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:451-8.
44. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten - En handbok 2017 (SBU 2017) [Internet]. Stockholm: SBU [citerad 2020-04-16]. Hämtad från: <https://www.sbu.se/contentassets/d12fd955318f4feab3709d7ebcc9a72b/sbushandbok.pdf?fbclid=IwAR0Pvw4bKAoeQsvXKMZRHnukSgZfV2xHP47WLGtgvNeFsCdtU2OTXInmDw>.
45. Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr*. 2012;55(11):403-7.
46. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol*. 2007;46(5):947-54.
47. Rehal S, Morris TP, Fielding K, Carpenter JR, Phillips PP. Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012594.
48. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority [Internet]. London: EMEA; 2000. CPMP/EWP/482/99. [citerad 2020-05-11]. Hämtad från https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf
49. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):66.

50. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *Bmj*. 2018;362:k3426.
51. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002;29(4):804-12.
52. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Metoder för behandling av långvarig smärta - en systematisk litteraturöversikt (SBU 2006) [Internet]. Stockholm: SBU [citerad 2020-05-07]. Hämtad från https://www.sbu.se/contentassets/81ea041f1bc2441aa09868a4f29d3f1a/smarta_fulltext.pdf
53. European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. 2005;21/58/99 [Internet]. London: EMEA; 2005. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. [citerad 2020-05-11]. Hämtad från https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf
54. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091-112.
55. Svanström Å, Bylund, J, Egervärn, M. Import av livsmedel med potential att sprida antibiotikaresistens - underlag för provtagning. Livsmedelsverket; 2017. Report No.: 36. [citerad 2020-05-11] Hämtad från https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2017/import-av-livsmedel-med-potential-att-sprida-antibiotikaresistens_livsmedelsverkets-rapport-36-2017.pdf
56. Rädda barnen. 14-åriga Subhdeep kämpar mot barnarbete [Internet]. Stockholm: Rädda barnen; [okänt år]. [citerad 2020-05-08]. Hämtad från <https://www.raddabarnen.se/vad-vigor/trygghet/barnarbete/14-ariga-subhdeep-kampar-mot-barnarbete/>.
57. Läkemedelsverket. Miljöutredning 2018 [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2018. [citerad 2020-05-11] Hämtad från [.https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/publikationer/miljo/lakemedelsverkets-miljoutredning-2018.pdf](https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/publikationer/miljo/lakemedelsverkets-miljoutredning-2018.pdf)
58. Andersson J, Brorström. L, E. Screening av läkemedelsrester i lakvatten, avloppsvatten och slam i Blekinge län.; 2007. Report No.: 2007:9. [citerad 2020-05-11] Hämtad från <http://www.diva-portal.se/smash/get/diva2:762875/FULLTEXT01.pdf>
59. Ferreira-Gonzalez I. Basis for the interpretation of noninferiority studies: considering the ROCKET-AF, RE-LY, and ARISTOTLE studies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(6):432-5. ^{[[P]]}_{[[SEP]]}
60. Panda SK, Nirvanashetty S, Parachur VA, Mohanty N, Swain T. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Curene(R) versus Placebo in Reducing Symptoms of Knee OA. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5291945. ^{[[L]]}_{[[SEP]]}
61. Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2016;24(6):377-88. ^{[[L]]}_{[[SEP]]}
62. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2013;21(2):129-36. ^{[[P]]}_{[[SEP]]}
63. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*. 2014;19(6):933-9.
64. Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of Curcuma Longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2012;95 Suppl 1:S51-8.

65. Panahi Y, Alishiri GH, Parvin S, Sahebkar A. Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl.* 2016;13(2):209-20.
66. Henrotin Y, Malaise M, Wittoek R, de Vlam K, Brasseur JP, Luyten FP, et al. Bio-optimized *Curcuma longa* extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):179.
67. Livsmedelsverket. E 468 - Tvärbunden natriumkarboximetylcellulosa [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; okänt år [citerad 2020-06-05]. Hämtad från <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/tillsatser-e-nummer/sok-e-nummer/e-468---tvärbunden-natriumkarboximetylcellulosa>
68. Livsmedelsverket. Risker med kosttillskott [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; okänt år [uppdaterad 2020-03-11; citerad 2020-06-05]. Hämtad från https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/kosttillskott/risker-med-kosttillskott?fbclid=IwAR3GNp0OcRTLd7yVEpJxgzTk11pauHPhVfRIC0Su_qFcOL3TRQcIOiUqfEc
69. Bioturm. Biocurcumax BCM-95 [Internet]. Bioturm; 2020 [citerad 2020-06-05]. Hämtad från <https://bioturm.co.uk>