

Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21: 1093–1101

Published online 11 July 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3316

---

ORJİNAL RAPOR

---

Kas-iskelet hastalıkları olan bireylerde, doktorların homeopatik ya da konvansiyonel tedavi seçeneklerini tercih etmelerinin etkisi: EPI3-MSD kohort çalışmasının sonuçları.

Michel Rossignol<sup>1,2\*</sup>, Bernard Begaud<sup>3</sup>, Pierre Engel<sup>4</sup>, Bernard Avouac<sup>4</sup>, France Lert<sup>5</sup>, Frederic Rouillon<sup>6</sup>, Jacques Bénichou<sup>7,8</sup>, Jacques Massol<sup>9</sup>, Gerard Duru<sup>10</sup>, Anne-Marie Magnier<sup>11</sup>, Didier Guillemot<sup>12,13</sup>, Lamiae Grimaldi-Bensouda<sup>4,14</sup>, Lucien Abenhaim<sup>15,16</sup> and for the EPI3-LA-SER group

**1 Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada**

**2 LA-SER Centre for Risk Research, Montreal, Canada**

**3 INSERM U657, University of Bordeaux Segalen, Bordeaux, France**

**4 LA-SER, Paris, France**

**5 INSERM U1018, Centre for Epidemiology and Population Health, Villejuif, France**

**6 Sainte-Anne Hospital, University of Paris V René Descartes, Paris, France**

**7 INSERM U657, Pharmacoepidemiology and evaluation of the impact of health products on human health, Rouen, France**

**8 Department of Biostatistics, University Hospital of Rouen, Rouen, France**

**9 Faculty of Medicine, University of Franche Comté, Besançon, France**

**10 CYKLAD GROUP, Rillieux la Pape, France**

**11 Faculty of Medicine, University Pierre and Marie Curie, Paris, France**

**12 Pasteur Institute, Paris, France**

**13 Faculty of Medicine, University of Paris-Ile de France Ouest, Paris, France**

**14 Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases Research Group, Pasteur Institute, Paris, France**

**15 Department of Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK**

**16 LA-SER Europe Limited, London, UK**

## ÖZET

**Amaç :** Bu çalışmanın amacı, kas-iskelet sistemi hastalıkları (MSD) olan hastalarda birincil bakımda hekim uygulama tercihleri (PPP) doğrultusunda homeopati (Ho), tamamlayıcı ve alternatif tıbbın (CAM) konvansiyonel tıpla (Mx) ya da sadece konvansiyonel tıpla (CM) tedavi edilen hastaların klinik ilerleme, ilaç tüketimi, yan etkiler ve terapötik fırsat kaybı açısından etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntem :** EPI3-MSD çalışması, Fransa'da pratisyen hekim (GP) ve onların hastalarından oluşan temsili bir örnekleme yapılmış ulusal bir gözlemsel kohorttur. Pratisyen hekimler hekim uygulama tercihlerine göre katılacak şekilde tabakalı olarak seçilmiştir ve hastalık tanıları ile eşlik eden hastalıklar, pratisyen hekim tarafından başvuru sırasında kaydedilmiştir. Hastalar, başvurudan itibaren, birinci, üçüncü ve on ikinci aylarda yapılan standartlaştırılmış telefon görüşmeleri ile MSD (Kas iskelet hastalıkları) fonksiyonel ölçekleri ve ilaç kullanımı hakkında bilgi vermiştir.

**Bulgular:** Üç hekim uygulama tercihi grubunda toplamda 1153 MSD hastası yer almıştır. Hastalar, MSD'lerin kronikliği (>12 hafta) dışında gruplar arasında farklılık göstermemiştir; kronik MSD oranı Ho grubunda (%62,1), CM grubunda (%48,6) ve Mx grubunda (%50,3) daha yüksek bulunmuştur. On iki aylık dönemde, spesifik fonksiyonel puanların gelişimi, başlangıç puanı kontrol edildikten sonra üç grup arasında aynıydı ( $p > 0,05$ ). Eğilim puanları ayarlandığında, NSAID (Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaç) kullanımı Ho grubunda CM grubuna kıyasla neredeyse yarıya düşmüştür (Olasılık oranı (OR), 0.54; %95 Güven aralığı (CI) , 0.38–0.78); Mx grubunda ise fark bulunmamıştır (Olasılık oranı (OR), 0.81; %95 Güven aralığı (CI) , 0.59–1.15).

**Sonuç:** Homeopatik hekimler tarafından izlenen MSD hastaları, CM pratiğinde tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, NSAID'lere daha az maruz kaldıklarında benzer bir klinik gelişim göstermiştir; NSAID ile ilişkili yan etkiler daha az olmuş ve terapötik fırsat kaybı yaşanmamıştır. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

**Anahtar Kelimeler:** kas-iskelet hastalığı; kohort; homeopati; NSAID maruziyeti; farmakoepidemioloji

Received 27 January 2012; Revised 10 May 2012; Accepted 01 June 2012

\*Correspondence to: M. Rossignol, 1301 Sherbrooke street EastMontreal, QC CANADA H2L 1M3. E-mail: [Michel.Rossignol@CRR-Intl.com](mailto:Michel.Rossignol@CRR-Intl.com)

## GİRİŞ

Kas-iskelet sistemi hastalıkları (MSD), birincil bakımda hekime başvurunun önde gelen nedenlerinden biridir. Bu hastalıklar genellikle kronik hale gelme eğiliminde olduğundan, mevcut tedaviler büyük ölçüde semptomatiktir; bu da hekim ve hasta tercihlerinin homeopati (Ho) veya tamamlayıcı ve alternatif tıp (CAM) yönünde olmasını kısmen açıklamaktadır [1–4]. Kas-iskelet sistemi hastalıklarında (MSD) kullanılan konvansiyonel ilaçlar, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) ve analjezikler ile ilgili olarak homeopati (Ho) ve tamamlayıcı ve alternatif tıbbın (CAM) hastaların bu ilaçlara maruziyetini nasıl değiştirdiği konusunda bilgi eksikliği bulunmaktadır. Bu tür çalışma gruplarında karşılaştırılabilir olmayan CAM kullanmayan bireyler bulunmaktadır. Fransa'da, homeopati (Ho), tamamlayıcı ve alternatif tıbbın (CAM) en sık kullanılan türüdür ve yalnızca hekimler, çoğunlukla pratisyenler (GP) tarafından reçetelenir, ayrıca diğer tüm konvansiyonel ilaçlar gibi Ulusal Sağlık Sigortası tarafından karşılanmaktadır. Bu nüfusa dayalı kohort çalışmasının amacı, birincil bakımda hekim uygulama tercihlerinin (PPP), homeopati (Ho), tamamlayıcı ve alternatif tıp (CAM) ile konvansiyonel tıbbın (Mx) veya sadece konvansiyonel tıbbın (CM) kas-iskelet sistemi hastalıkları (MSD) olan hastalar üzerindeki klinik gelişim, yaşam kalitesi, etkinlik ve tedavi yan etkileri açısından etkilerini EPI3-MSD kohortunda değerlendirmektir. Bu çalışma, yukarıda belirtilen üç tedavi yöntemiyle ilgili olarak hekim uygulama tercihlerinin (PPP), MSD hastalarında NSAID'lere maruziyet üzerindeki etkisini incelemektedir.

## Yöntemler

### Çalışma Tasarımı ve Popülasyon

EPI3 çalışması, Fransa'da Mart 2007 ile Temmuz 2008 arasında gerçekleştirilen, ülke çapında pratisyen hekimler (GP) ve onların hastalarından oluşan temsili bir örneklem üzerinde yapılan bir yıllık uzun dönemli gözlemsel bir ankettir. Amacı, birincil bakım hastalarını başvuru nedenleri, eşlik eden hastalıkları ve ilaç maruziyeti açısından tanımlamaktır. Çalışma popülasyonu, başka bir yerde ayrıntılı olarak açıklanan iki aşamalı örneklemden seçilmiştir [5]. İlk olarak, pratisyen hekimler (GP), Fransız ulusal hekimler rehberinden rastgele seçildi ve davet edildi. GP örnekleme, üç grupta kategorize edilen hekim uygulama tercihlerine (PPP) göre tabakalandı: sadece konvansiyonel tıp uygulayan hekimler (CM), kendilerini homeopati (Ho) veya tamamlayıcı ve alternatif tıp (CAM) kullanmayan veya nadiren kullanan olarak beyan edenler; CAM'i düzenli olarak kullandığını belirten ve karma bir uygulama yapan hekimler (Mx); ve homeopatik ilaçlar reçetelendiren kayıtlı homeopatik genel pratisyenler (Ho). Hekimler, kısa telefon

anketleri aracılığıyla anket katılımına onay verdikten sonra üç kategoriden birine sınıflandırıldı. Hekim örnekleme, Mx ve Ho grupları için sırasıyla CM'ye karşı 2:1 ve 3:2 oranlarına ulaşana kadar devam etti; bu, özellikle tek bir profesyonel birliği temsil etmeyen Mx grubundaki uygulama çeşitliliğini dikkate almak amacıyla yapıldı [6]. Örneklemin ikinci aşaması, her katılımcı hekim için rastgele bir danışmanlık günü seçilmesini ve o gün pratiğe başvuran tüm hastalara anket yapılmasını içermektedir.

Hastalar, sağlık durumu veya okur-yazarlık seviyelerinin kendi kendine uygulanan bir anketi tamamlamalarını engellemediği sürece dahil edilmek için uygun kabul edildi. Başvuru nedenleri olarak ana hastalıkları kas-iskelet sistemi hastalığı (PPP) olan tüm yetişkin hastalar ( $\geq 18$  yaş) dahil edildi. Bu hastalar, omurga hastalıklarını (ICD kodları: 720–724) ve omurga dışı MSD'leri (ICD kodları: 715, 719, 729, 726–728 ve 782) kapsamaktadır. İnflamatuvar, enfeksiyöz veya neoplastik eklem hastalıkları (başvuru nedeni olarak) tanısı konan hastalar analizlerden hariç tutuldu. Kas-iskelet sistemi hastalıkları (MSD), semptom süresi başlangıçta on iki hafta olarak belirlenen bir kesim noktasına göre, kronik veya non-kronik olarak sınıflandırıldı; bu, MSD üzerine yapılan araştırmalar için yapılan uzman görüşü önerilerine dayanmaktadır [7].

### Veri Toplama

Hastaların dahil edilmesi için seçilen günün sabahında, eğitimli bir görüşmeci, uygun hastaları art arda alarak (örneğin, bekleme odasında) maksimum 15 hasta olmak üzere yerinde kayda aldı. Katılmayı kabul eden hastalar, Tablo 1'de sunulan bilgileri içeren, kendi kendine uygulanan bir anketi tamamladılar; sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, Short Form 12 (SF-12) anketi ile değerlendirildi [8]. Pratisyen hekim (GP), başvuru nedeni ve eşlik eden hastalıkları (komorbiditeler) içeren bir tıbbi anketi tamamladı. Tanılar, eğitimli bir arşivci tarafından, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD) 9. revizyonu kullanılarak kodlandı. Hastalar katılımcı olarak seçildikten sonraki 72 saat içinde, MSD hastalarından mevcut fonksiyonel durumları hakkında bir telefon görüşmesi yapmaları istendi. Bu görüşme, sırt ağrısı için Roland-Moris anketinin, üst ekstremitte MSD'leri için Quick-Dash anketinin ve alt ekstremitte MSD'leri için Lequesne anketinin Fransızca adaptasyonlarını içermektedir [9–11]. Benzer görüşmeler bir, üç ve on iki ayda tekrarlanmış olup; her üç görüşme de ilaç maruziyetini, İlerlemesine Yardımcı Olunan Geriye Doğru Aktif Hatırlama (PABAR) adı verilen standartlaştırılmış bir yöntemle değerlendirmiştir [12]. Kısaca, hastalara, kayıttan sonra, kas-iskelet sistemi hastalıkları (MSD) için yaygın olarak kullanılan ilaçların bir listesini içeren bir anket kitabı verildi. İlaç maruziyeti için referans dönemi, bir aylık görüşmede bir önceki ay, üç ve on iki aylık görüşmelerde ise son iki aydı. Hastalar tarafından bildirilen ilaçlar, görüşmeci tarafından bir veritabanına kaydedildi ve bu veritabanı, ilaçlara 2009 yılı revizyonuna göre Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) kodlarını otomatik olarak atadı.

Tablo 1. Hekimlerin uygulama tercihlerine göre hastaların katılım anındaki özellikleri

%		CM	Mx	Ho
		N= 272	N= 510	N= 371
Female gender		64.0	64.1	77.4*
Age (years)	18–39	21.8	22.5	15.1
	40–59	39.8	39.8	38.8
	60+	38.4	37.7	46.1
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	<25	48.3	50.0	56.2
	25–29	32.2	32.7	31.9
	30+	19.5	17.3	11.0 *
Smoking	Never smoked	50.4	53.3	64.2
	Past smoker	23.5	26.1	20.5
	Smoker	26.1	20.6	15.3
Alcohol consumption	Rarely / never	33.8	32.6	31.9
	Once a week	54.1	56.4	55.6
	Daily	12.1	11.2	12.5
Physical activity	30 minutes +	33.6	37.7	37.1
Education	High school +	37.6	35.7	46.9*
Occupational status	Employed	49.6	47.7	42.0
	Unemployed	7.5	10.5	9.8
	Retired	42.9	41.8	48.2
Complementary medical insurance		4.2	5.4	2.5
Physician declared regular physician		85.1	83.3	58.3*
Hospitalization in previous year		23.4	17.8	17.7
Absence from work in previous year (any cause)		12.1	13.8	7.2

\*Physicians' practicing preferences: CM, conventional medicine; Mx, mixed practice (conventional and CAM); Ho, registered homeopathic physicians.

\*Differences with group CM statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) in multiple logistic regressions including all variables in Tables 1 and 2.

On iki aylık takip süresi boyunca MSD (Kas-iskelet sistemi hastalıkları) olan hastalar için terapötik fırsat kaybı, öncelikle anksiyete ve depresif bozuklukların ortaya çıkmasıyla ve ikinci olarak, başlangıçta non-kronik MSD olan hastaların kronik MSD'ye ilerlemesiyle tanımlanmıştır. Anksiyete ve depresif bozuklukların ortaya çıkması, on iki aylık takip süresi boyunca herhangi bir zamanda psikotrop ilaç tedavisinin başlanmasıyla tanımlanmıştır.

### İstatistiksel analiz

Başlangıçta CM, Mx ve Ho grupları arasındaki farklar, ikili kategorik veriler için çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ve sürekli veriler (SF-12 puanları) için ANCOVA ile değerlendirildi; tüm değişkenler kontrol edilerek analiz yapıldı. Çalışmadaki her bir denek için, başlangıç özelliklerine göre CM grubuna kıyasla Mx veya Ho grubuna ait olma olasılıklarını gösteren bir eğilim skoru hesaplandı. Bu hesaplama, polytomik lojistik regresyon analizlerinden elde edilen tüm betimleyici değişkenler kullanılarak yapıldı. Tüm uzunlamasına analizler, gruplar arasındaki farkları kontrol etmek amacıyla eğilim skorunu içermekte olup, başlangıçta non-kronik ve kronik MSD hastaları için ayrı ayrı yapılmıştır.

Fonksiyonel puanlar, orijinal ölçeklerinden 100 puan üzerinden standardize edilmiştir. Hastalık ilerlemesini değerlendirmek için kullanılan fonksiyonel puanlar, 72 saatlik görüşme (başlangıç değeri) temel alınarak, bir, üç ve on iki ayda elde edilen puanlarla karşılaştırılmıştır. CM, Mx ve Ho grupları arasındaki puan ilerlemesinin karşılaştırılması, başlangıç fonksiyonel puan, yaş, cinsiyet ve eğilim skoru dikkate alınarak tekrarlanan ölçümler için çok değişkenli ANCOVA kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel puanlardaki değişiklikler, her birinin on iki aylık fonksiyonel puanı, başlangıç değerinden 12,5 puan (100 üzerinden standardize edilmiş) daha yüksek olanlar "iyileşmiş" olarak, aksi takdirde "iyileşmemiş" olarak kategorize edilmiştir [13]. İyileşmeyen hasta oranları, yukarıda belirtilen şekilde benzer düzeltmelerle, üç hasta grubu arasında çoklu lojistik regresyon analizleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Mx ve Ho gruplarındaki hastaların NSAID (M01A ile başlayan ATC kodları) ve analjeziklere (N02A ve N02B ile başlayan ATC kodları) maruziyetleri, CM grubu ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Her bir sınıfta, ilaç maruziyeti önce üç zaman diliminden herhangi birinde en az bir kez maruz kalan veya kalmayan olarak iki gruba ayrıldı daha sonra gruplar, başlangıç fonksiyonel puan, yaş, cinsiyet ve eğilim skoru dikkate alınarak lojistik regresyonlar kullanılarak karşılaştırıldı. İkinci olarak, her gruptaki maruziyet oranları, hastalar tarafından bildirilen farklı ilaç tedavi sayılarının üç zaman dilimi boyunca toplamı olarak hesaplanmış ve 100 hasta-yıl başına raporlanmıştır. Oranlar ve bunların %95 güven aralıkları, eğilim skoru dikkate alınarak

düzeltilmiştir. Lojistik regresyonlar ile elde edilen olasılık oranları, anksiyete veya depresif bozukluk oluşumu ile uygulama türü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hesaplanmıştır.

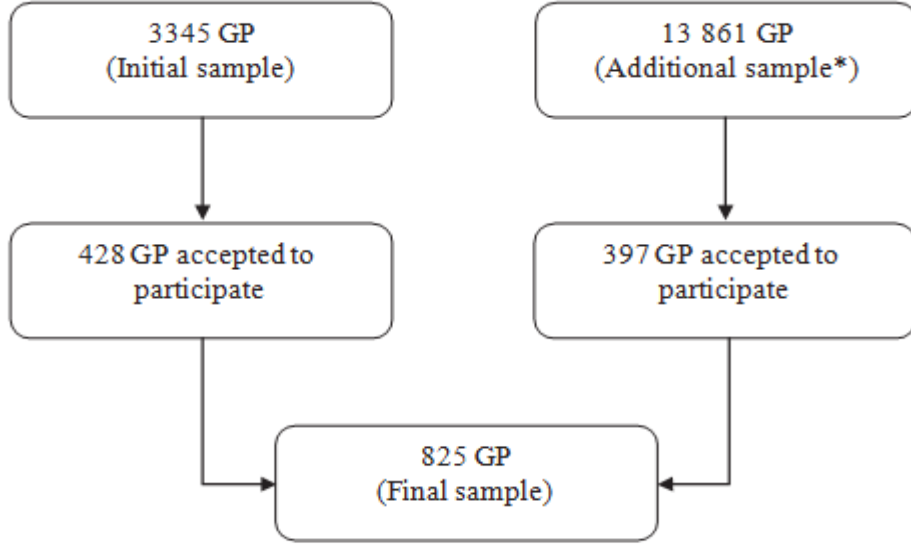
Tüm analizler, SAS 9.1 sürümü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, Fransız Ulusal Veri Koruma Komisyonu (CNIL) ve Fransız Ulusal Hekimler Konseyi (CNOM) tarafından onaylanmıştır. Katılımcı hekimler ücretlendirilmiş ancak hastalar ücretlendirilmemiştir.

## SONUÇLAR

Hekimlerin ardışık olarak çalışmaya dahil edilmesi (Şekil 1), hekim telefon rehberinden rastgele tabakalı örnekleme yöntemi ile yapılmıştır. Katılımcı hekimlerin coğrafi dağılımı, Fransa'nın 22 bölgesini kapsamaktadır. Ortalama yaşları 52 idi, %80'i erkek, %52'si yalnız başına çalışıyordu ve %78'i genel sağlık sigortası rejiminin yanı sıra ücretli hizmet sistemiyle çalışıyordu. Bu özellikler, Fransa'daki tıbbi personel ile ilgili ulusal istatistik verilerine oldukça yakındı [14]. Katılım sağlayan hastalar şekil 2' de özetlenmiştir. Katılımcıların, katılmayanlardan (sırasıyla %68,3 ve %66,7) biraz daha fazla kadın olduğu, çoğunlukla 60 yaşından büyük oldukları (%44,1'e karşı %42,5), daha az sigara içtikleri (%20,2'ye karşı %22,1) ve MSD hastalığının genellikle kronik olduğu (%52,7'ye karşı %44,1) gözlemlenmiştir. Katılımcılar ve katılmayanlar arasında hekim uygulama tercihi gruplamasına göre hasta dağılımı benzerdi; kohortun (gözlem grubunun) %23,6'sı CM-Hekim tarafından, %44,2'si Mx-Hekim tarafından ve %32,2'si Ho-Hekim tarafından çalışmaya dahil edilmiş olup, bu oranlar planlanan katılım şemasına karşılık gelmektedir.

Ho-Hekim'e başvuran hastalar, CM-Hekim'e başvuranlara kıyasla sıklıkla daha yaşlı, sigara içmeyen, yüksek eğitimli ve daha düşük vücut kitle indeksine sahipti; bu farklar, diğer tüm faktörler göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1). Ayrıca, Ho-Hekim'ler, hastaları tarafından düzenli tedavi doktoru olarak daha az sıklıkla kabul edilmiştir (%58,3), oysa CM-Hekim için bu oran %85,1'dir. Bunun dışında, Mx ve CM grupları arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Kas-iskelet hastalıkları (MSD) ile ilgili olarak, Ho grubunda (katılımdan itibaren  $\geq 12$  hafta süren) kronik hastalıkların daha yüksek prevalansı (%60,8) saptanmıştır, bu oran CM (%50,4) ve Mx (%52,1) gruplarına kıyasla daha yüksektir (Tablo 2). Eşlik eden hastalıklar veya yaşam kalitesi açısından başka bir fark gözlemlenmemiştir. Tüm ilave analizler, MSD'nin katılım sırasındaki kroniklik durumuna göre katmanlara ayrıldı.

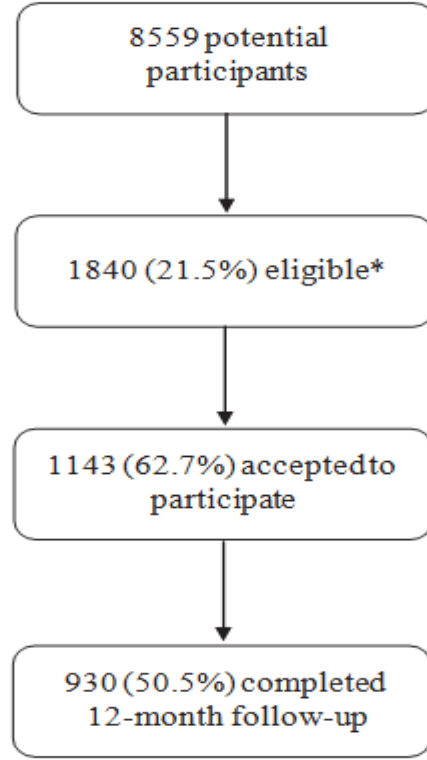


\* Temmuz 2008'de katılımın sonunda, Fransa'daki tüm birincil sağlık hizmeti uygulama türlerinden (sadece allopatik, homeopatik, karma uygulama) temsilci bir örneklem sağlamak amacıyla ek olarak 13.861 birinci basamak hekimi (GP) ile iletişime geçilmiştir.

Şekil 1. Birinci basamak hekimlerin (GP) katılımı

Şekil 3, MSD ilerlemesi için standartlaştırılmış fonksiyonel skorları göstermektedir. Hem kronik olmayan hem de kronik MSD hastalarında, Ho hastaları başlangıçta daha iyi fonksiyonel skorlar sergilemiştir. Bu fark ve eğilim skorunu dikkate alınan ayarlamalar, üç grup arasında benzer bir iyileşme sağlamıştır ve tekrarlı ölçümlerle yapılan ANCOVA analizi ( $p > 0.5$ ) sonuçları bu durumu desteklemiştir. Beklendiği gibi, iyileşme kademeli olmuş, ancak kronik hastalar arasında daha az belirgin olmuştur. İzlem sürecinin ilk ayında en büyük iyileşme, kronik olmayan hastalarda gözlemlenmiştir. Kronik hastaların çoğu iyileşme göstermemiştir (sırasıyla CM, Mx ve Ho gruplarında %32,1, %42,0 ve %31,6), buna karşın kronik olmayan hastalarda bu oran daha düşüktür (sırasıyla %16,4, %19,8 ve %20,4) (Tablo 3). MSD ilerlemesi açısından, kronik olmayan hastalar, üç hekim uygulama tercihi grubunda da kronik hastalarla benzer özellikler göstermektedir.

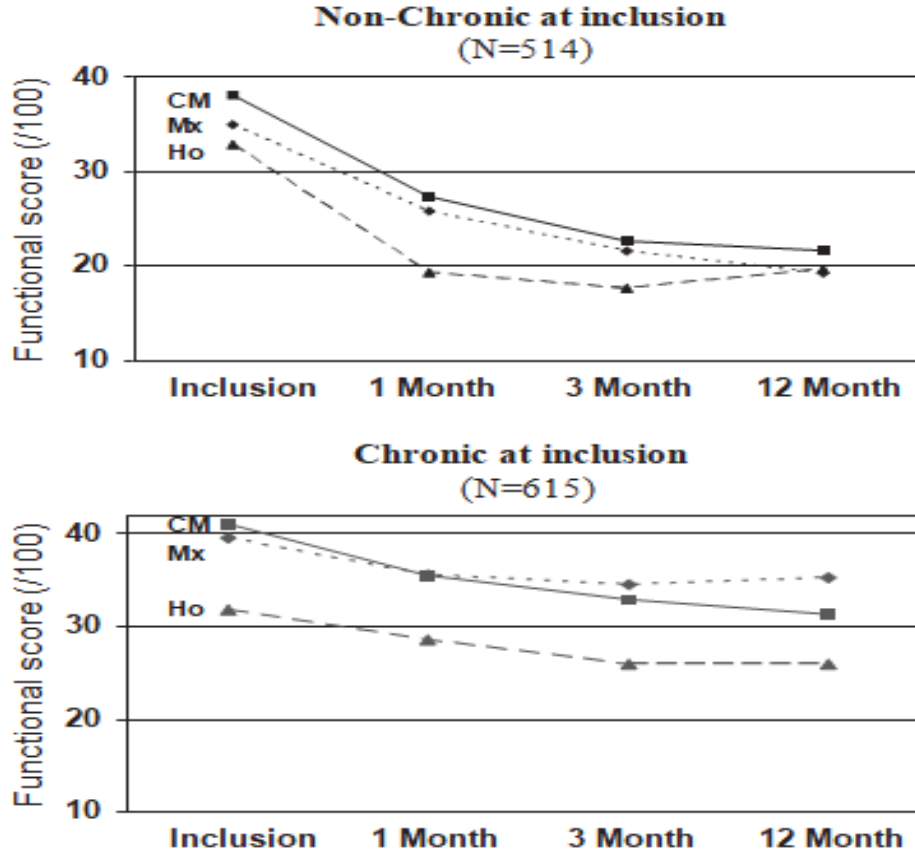
Tablo 4, NSAID kullanan hastaların üç hekim uygulama tercihi grubu arasında dağılımını göstermektedir. Üç hekim uygulama tercihi grubunun tümünde, kullanıcıların oranı birinci ayda maksimum seviyeye ulaşmış ve ardından takip süresinin bir ile üç ay arasında, kronik olmayan hastalarda tekrar düşmüştür; oysa NSAID kullanımı, kronik hastalarda zamanla nispeten stabil kalmıştır. Ho grubundaki kronik ve kronik olmayan MSD hastalarında, tüm takiplerde NSAID kullanımı CM grubuna kıyasla daha düşük bulunmuş; bu farklar, özellikle ilk üç ayda kronik hastalar arasında daha belirgin olmuştur. On iki aylık takip süresince en az bir NSAID'e maruz kalma oranı, CM grubuna kıyasla bu grupta %40'tan daha düşük olup, ayarlanan OR değeri sırasıyla kronik olmayan ve kronik MSD hastaları için 0,58 (%95 CI: 0,35–0,95) ve 0,56 (%95 CI: 0,35–0,90) olarak bulunmuştur. Ayrıca, Mx grubundaki kronik ve kronik olmayan MSD hastalarında, CM grubuna kıyasla NSAID'e maruz kalma olasılığı yaklaşık %20 daha düşük olmuş, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 2. Hastaların katılımı (\*çoğunlukla MSD için başvuran yetişkinler)

Tüm hasta kategorilerinde analjezik kullanımının yüksek prevalansı tespit edilmiş ve zaman içinde nispeten stabil kalmıştır (Tablo 5). CM grubuna kıyasla, Ho grubunda analjezik kullanımı yalnızca kronik MSD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuş (OR: 0,40; %95 CI: 0,20–0,82) ve Mx grubunda ise sınıra yakın anlamlılık gösterilmiştir (OR: 0,54; %95 CI: 0,27–1,08). 100 hasta-yıl başına bildirilen ilaç sayısı açısından, Ho grubundaki daha düşük NSAID kullanıcı oranı, daha düşük maruziyet oranlarına da yansımıştır (Tablo 6). Ho grubundaki kronik olmayan ve kronik MSD hastaları, ortalama olarak CM grubuna kıyasla daha az NSAID kullanmış olup, sırasıyla 100 hasta-yıl başına 39,3 (yüzde 38,4 daha az) ve 58,6 (yüzde 49,8 daha az) tedavi farkı gözlemlenmiştir ( $p < 0,001$ ). Analjezikler için, yalnızca kronik MSD hastalarında 100 hasta-yıl başına 84,7 (yüzde 25,3 daha az) tedavi farkı ile anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Mx grubunda ise NSAID tüketimi açısından herhangi bir fark gözlemlenmemiştir; ancak, Mx grubundaki kronik olmayan MSD hastaları, CM grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla analjezik kullanmış olup, 100 hasta-yıl başına 75,5 (yüzde 24,4 daha fazla) tedavi farkı gözlemlenmiştir.

Tedavi kesintisi olup olmadığına bakılmaksızın, NSAID ile ilgili advers etkilerin bildirilme olasılığı, Mx ve Ho gruplarında CM grubuna kıyasla farklılık göstermemiştir. Yaş, cinsiyet, kroniklik, başlangıçtaki fonksiyonel puan ve eğilim puanı göz önünde bulundurularak yapılan ayarlamalar sonrası, sırasıyla Mx ve Ho grupları için OR değerleri 1,09 (%95 CI: 0,59–2,03) ve 0,95 (%95 CI: 0,44–2,02) olarak bulunmuştur.

**Evolution of DMS functional scales\* over 12 months**

**Şekil 3. Hekimlerin reçete tercihlerine göre kas-iskelet hastalıklarının on iki aylık fonksiyonel skor gelişiminin karşılaştırılabilirliği**

Son olarak, takip süresince anksiyete ve depresyon bozukluğu gelişimi açısından, psikotrop ilaç kullanım sıklığı üç hekim uygulama tercihi grubu (CM, Mx ve Ho) arasında karşılaştırılabilir bulunmuş olup, Mx grubunda %10'luk kayda değer bir sonuç elde edilmiştir (OR: 1,27; %95 CI: 0,75–2,14) ve Ho grubunda ise CM grubunu referans alarak OR: 0,96; %95 CI: 0,53–1,75 olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

EPI3-MSD çalışmasının, Ho ve diğer CAM modalitelerinin MSD hastaları üzerindeki etkileri hakkında bilgi sunan ilk çalışma olduğuna inanıyoruz. Bu çalışmada, kronik ve kronik olmayan MSD hastaları arasındaki farkları değerlendirirken, aynı zamanda NSAID maruziyetine de yer verilmektedir. Bir diğer çalışma, MSD hastalarında Ho'nun konvansiyonel ilaç maruziyeti üzerindeki etkisini değerlendirmiştir [15] ancak gruplar aralarında karşılaştırılabilirlikten yoksundu. Yakın tarihli bir çalışmada, Brien ve meslektaşları, homeopatik tedaviler yerine, homeopatik danışmanlıkların romatoid artritli hastalar için klinik açıdan önemli faydalar sağladığı sonucuna varmışlardır [16], ancak yine de karşılaştırma grubu eksikti, ayrıca düşük etkinlik ve katılımcıların yüksek oranda araştırmayı terketmesi gibi sorunlar mevcuttu. Bu nedenle, potansiyel faydaların homeopatik ilaçlara mı yoksa yalnızca danışmanlığa mı ait olduğunu ayırt etmek ve ilişkilendirmek zor olmuştur [17]. Fransa'da, Ho ve CAM uygulayan pratisyen hekimler, diğer pratisyen hekimlerle benzer geri ödeme planlarına sahiptir, bu da hekim uygulama tercihi göre gruplama yaparak hastaların ilaç maruziyetlerini karşılaştırmayı mümkün kılar.



Tablo 2. Hekimlerin uygulama tercihlerine göre katılım sırasında kas-iskelet hastalıklarının karşılaştırılabilirliği<sup>a</sup>

		CM	Mx	Ho
%		N = 272	N = 510	N = 371
<b>MSD</b>	Spine	55.9	55.9	50.4
	Upper limb	23.6	27.7	29.4
	Lower limb	23.2	16.1	19.7
<b>Chronicity</b> (duration of episode $\geq$ 12 weeks at inclusion)		50.4	52.1	60.8*
<b>Physical therapy in previous year</b>				
At least one session		18.7	17.2	17.1
Number of sessions (median)		15	15	15
<b>Comorbidity at inclusion</b>				
Another MSD		2.6	2.0	2.7
Anxio-depressive disorder		11.0	6.3	10.0
Sleep disorders		1.8	2.0	2.7
Cardiovascular or respiratory disorder		24.6	27.3	25.3
Digestive disorder		4.0	7.3	7.0
<b>Quality of life (SF12)</b>				
Mental score (mean, SE <sup>b</sup> )		42.3 (1.2)	43.1 (1.0)	43.0 (1.0)
Physical score (mean, SE <sup>b</sup> )		41.2 (1.3)	41.3 (1.0)	42.3 (1.1)

<sup>a</sup> Hekimlerin uygulama tercihleri: CM, konvansiyonel tıp; Mx, karma uygulama, konvansiyonel ve tamamlayıcı alternatif tıp (CAM); Ho, kayıtlı homeopatik hekimler

<sup>b</sup> Tablo 1 ve 2'deki değişkenler için ayarlama yapılarak kovaryans analizleriyle elde edilen ortalamalar ve standart hatalar (SE).

\* Tablo 1 ve 2'deki tüm değişkenler dahil edilerek yapılan çoklu lojistik regresyonlarda, Grup A ile olan farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p \leq 0,05$ ).

Sonuçlarımız, homeopatik pratisyen hekim tarafından tedavi edilen kronik MSD'li hastaların, bir yıllık takip süresince konvansiyonel pratisyen hekim tarafından tedavi edilen hastalara kıyasla sırasıyla NSAID ve analjezikleri %50 ve %25 daha az kullandığını gösterdi. İlaç maruziyetindeki bu büyük farklar, takip süresi sonunda MSD'de genellikle ilgi odağı olan fonksiyonel durum ilerlemesinde herhangi bir klinik açıdan anlamlı fark yaratmamıştır.

EPI3-MSD popülasyon anketinde, MSD, birincil sağlık hizmeti başvurularının ilk beş nedeni arasında yer almıştır, bu da Fransa'da bildirilen ulusal istatistiklerle benzerdir [14]. Homeopatik aile hekimine başvuran hastalar, daha önce bildirilenlere göre, konvansiyonel birincil sağlık hizmeti hekimlerine başvuranlara kıyasla sıklıkla daha yaşlı, daha eğitilmiş kadınlar olup, daha az yaşam tarzı riski taşıyan bireylerdir [2,3,18,19]. Bununla birlikte, bu farkların büyüklüğü, yukarıda belirtilen karıştırıcı değişkenleri kontrol etme kapasitemizi zedeleyecek kadar büyük değildi. Yine de, diğer iki değişkende var olan farklar, karşılaştırmayı potansiyel olarak ters yönde çarpıtabilirdi. İlk olarak, Ho grubundaki hastaların daha fazlası, çalışmaya dahil edildikleri sırada kronik durumdaydı; bu durum, kronik ağrı hastaları için diğer çalışmalarda da bildirilmiştir [1-4].

Tablo 3. Hekimlerin uygulama tercihlerine göre kas-iskelet hastalıklarında fonksiyonel iyileşme skorlarının <sup>a</sup> on iki aylık izlem süresinin sonunda karşılaştırılabilirliği <sup>b</sup>

	CM	Mx	Ho
	N= 272	N= 510	N= 371
<b>Non-chronic at inclusion<sup>c</sup></b>			
% Not improved	16.4	19.8	20.4
Odds ratio No-improvement (95% CI) <sup>d</sup>	1.0 (—)	1.49 (0.75–2.96)	1.62 (0.72–3.61)
<b>Chronic at inclusion<sup>c</sup></b>			
% Not improved	32.1	42.0	31.6
Odds ratio No-improvement (95% CI) <sup>d</sup>	1.0 (—)	1.55 (0.93–2.60)	1.34 (0.73–2.48)

<sup>a</sup>Fonksiyonel skorlar (Roland-Morris, Quick Dash ve Lequesne) 100 puan üzerinden standartlaştırılmıştır; iyileşme, başlangıç değerine göre 100 üzerinden en az 12.5 puanlık olumlu bir değişiklik olarak tanımlanmıştır..

<sup>b</sup>Hekimlerin uygulama tercihleri: CM, konvansiyonel tıp; Mx, karma uygulama (konvansiyonel ve tamamlayıcı alternatif tıp - CAM); Ho, kayıtlı homeopatik hekimler.

<sup>c</sup>Katılım sırasında kroniklik, katılım anında 12 hafta veya daha uzun süren durum olarak tanımlanmıştır.

<sup>d</sup>Yaş, cinsiyet, başlangıçtaki fonksiyonel skor ve eğilim skoru dikkate alınarak yapılan lojistik regresyonlardan elde edilen olasılık oranları.

Sonuçlar, üç grup arasındaki MSD hastalarının bir yıllık takip süresince fonksiyonel durum ilerlemesinin benzer olduğunu vurgulamıştır. Tedavi etkinliği, başlangıçtaki farklar kontrol edilerek ve kroniklik durumu (MSD ilerlemesi için en önemli karıştırıcı faktör) dikkate alınarak, standart ölçüm araçlarıyla nicelendirilen verilere göre benzer olarak değerlendirilmiştir [20]. Hekim uygulama tercihinin yol açtığı rekabetçi ilaç maruziyeti kavramı, yalnızca doktor muayenehanesinin ötesine geçmekte; yukarıda bahsedildiği gibi, hastaların tercihlerine de uzanmakta ve ayrıca hastaların, MSD'ye yönelik klinik kılavuzlardan biri olan acıya rağmen aktif kalma konusunda tıbbi tavsiyelere uyumlarını potansiyel olarak artırmaya yardımcı olmaktadır [21,22]. Burada, hekim uygulama tercihi tedavi etkisi üzerinde bir karıştırıcı faktör olarak değil, tedavinin kendisinin bir katmanlaştırma faktörü olarak analiz edilmiştir [23,24]. Bu durumda, hekim uygulama tercihi farklılıklarının, tedavi etkisinin yanlı bir tahmini yerine, farklı önde gelen seçenekler arasındaki risk-fayda dengesindeki değişiklikleri yansıtacağına işaret ediyoruz [25,26].

Tablo 4 . MSD hastaları tarafından bildirilen, hekimlerin uygulama tercihlerine göre on iki ay boyunca izlenen NSAID<sup>a</sup> tüketimindeki değişiklikler.

% with at least one NSAID at follow-up	CM	Mx	Ho
<b>Non-Chronic MSD</b>			
1 month (N= 132)	45.4	36.2	34.8
3 months (N= 241)	19.8	22.3	15.0
12 months (N= 141)	24.6	22.5	17.7
<b>Three periods (N= 514)</b>	<b>54.03</b>	<b>46.2</b>	<b>38.0</b>
Probability three periods	1.0	0.78	0.58
OR (95% CI) <sup>c</sup>	(--)	(0.50–1.22)	(0.35–0.95)
<b>Chronic MSD</b>			
1 month (N= 134)	33.0	27.7	15.5
3 months (N= 262)	35.9	24.8	14.4
12 months (N= 219)	25.7	30.7	18.7
<b>Three periods (N= 615)</b>	<b>48.8</b>	<b>41.5</b>	<b>28.6</b>
Probability three periods	1.0	0.81	0.56
OR (95% CI) <sup>c</sup>	(--)	(0.52–1.24)	(0.35–0.90)

<sup>a</sup> Asetilsalisilik asit hariç non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar.

<sup>b</sup> Hekimlerin uygulama tercihleri: CM, konvansiyonel tıp; Mx, karma uygulama (konvansiyonel ve tamamlayıcı alternatif tıp - CAM); Ho, kayıtlı homeopatik hekimler.

<sup>c</sup> Yaş, cinsiyet, başlangıçtaki fonksiyonel skor ve eğilim skoru dikkate alınarak yapılan lojistik regresyonlardan elde edilen, CM kategorisi ile karşılaştırılan olasılık oranları; eksik bilgiye sahip 24 kişi analizde yer almamıştır.

MSD, homeopatik tedavi için yaygın bir endikasyondur, ancak plasebo etkisinin ötesindeki etkinlikleri henüz kanıtlanmamıştır [27,28]. Homeopatik ilaçların genellikle yan etkilere sahip olmaması ve MSD tedavilerinin büyük ölçüde semptomatik bir doğaya sahip olması, onları yan etki oluşturma potansiyeli daha yüksek olan ilaçlara karşı iyi alternatifler haline getirmektedir [29,30]. Fransa'da homeopatik tedavi (Ho) yalnızca hekimler tarafından uygulanmaktadır ve homeopatik tedaviyi geri ödeme listesinden çıkarma kararı, her bir NSAID'e geçişin yol açacağı artan gastrointestinal (GI) riskinin maliyeti dikkate alınarak verilmelidir. Örneğin, kronik MSD'li hastalarda her 100 hasta-yıl için 0,5 gastrointestinal (GI) olay oranı ve bizim tahmin ettiğimiz 100 hasta-yıl başına 40 NSAID geçiş oranı kullanıldığında, bu durum her 100 kronik MSD'li hasta başına 0,2 ek gastrointestinal olay ekleyecektir [31]. Geçişlerden kaynaklanan artan riskin yanı sıra, geçiş yapanlar arasında daha önce gastrointestinal (GI) problemleri olanların sayısının artmasıyla birlikte, çoklu ve yüksek doz NSAID kullananların sayısının da artması muhtemeldir; bu üç faktörün de başlıca risk faktörleri olduğu düşünülmektedir [32].

Tablo 5. On iki ay boyunca takip edilen MSD hastalarının, hekimlerin uygulama tercihlerine<sup>b</sup> göre bildirdikleri analjezik<sup>a</sup> tüketimindeki değişiklikler

% with at least one analgesic at follow-up	CM	MP	Ho
<b>Non-Chronic MSD</b>			
1 month ( <i>N</i> = 132)	76.9	66.3	60.9
3 months ( <i>N</i> = 241)	71.3	66.9	70.0
12 months ( <i>N</i> = 141)	69.1	61.8	65.5
Three periods ( <i>N</i> = 514)	88.7	78.9	83.7
Probability three periods	1.0	0.53	0.69
OR (95% CI) <sup>c</sup>	(—)	(0.35–1.18)	(0.33–1.45)
<b>Chronic MSD</b>			
1 month ( <i>N</i> = 134)	75.7	68.8	59.0
3 months ( <i>N</i> = 262)	70.9	66.4	57.8
12 months ( <i>N</i> = 219)	79.8	67.1	67.6
Three periods ( <i>N</i> = 615)	90.4	83.1	77.6
Probability three periods	1.0	0.54	0.40
OR (95% CI) <sup>c</sup>	(—)	(0.27–1.08)	0.20–0.82

<sup>a</sup> Tüm narkotik ve narkotik olmayan analjezik sınıfları .

<sup>b</sup> Hekimlerin uygulama tercihlerine göre: CM, konvansiyonel tıp ;Mx , karma tıp uygulaması (konvansiyonel ve tamamlayıcı alternatif tıp) ;Ho, kayıtlı homeopatik hekimler.

<sup>c</sup> Yaş, cinsiyet, başlangıçtaki fonksiyonel puan ve eğilim skoru dikkate alınarak yapılan lojistik regresyonlardan elde edilen, CM kategorisiyle karşılaştırıldığında oranlar; eksik bilgisi bulunan 24 katılımcı analizde yer almamıştır.

Tablo 6. Hekimlerin reçete tercihlerine<sup>a</sup> göre on iki ay boyunca takip edilen her 100 hasta-yıl için NSAID ve analjezik tüketimi.  
(N= 1153)

Number of drugs declared per 100 patient – years (95% confidence interval) <sup>b</sup>	CM	MP	Ho
<b>Non-Chronic MSD</b>			
NSAID	102.4 78.7–126.1	120.5 95.4–145.6	63.1* 32.5–93.7
Analgesics	309.7 265.8–353.5	385.2* 351.8–418.6	256.4 209.4–303.4
<b>Chronic MSD</b>			
NSAID	117.6 89.6–145.6	113.7 91.3–136.1	59.0* 34.5–83.5
Analgesics	335.2 292.9–377.5	357.0 322.0–392	250.5* 211.5–289.5

<sup>a</sup>Hekimlerin uygulama tercihlerine göre: CM, konvansiyonel tıp ; Mx, karma tıp uygulaması (konvansiyonel ve tamamlayıcı alternatif tıp) ; Ho, kayıtlı homeopatik hekimler

<sup>b</sup>100 hasta tarafından bildirilen, on iki ay boyunca tüketilen farklı ilaç sayısı; eğilim skoru için düzeltilmiş ortalamalar.

\*CM kategorisiyle karşılaştırma: p<0,05.

## GÜÇLÜ YÖNLER VE SINIRLAMALAR

Bildiğimiz kadarıyla, EPI3-MSD, MSD için başvuran hastalardan oluşan temsili bir örneklem üzerinde, genel tıp pratiği bağlamında yapılan en büyük homeopatik tedavi kohort çalışmasıdır. Çalışmaya katılan büyük sayıda hekim ve hasta, Fransa genelindeki birincil sağlık hizmetlerinde klinik uygulamaların en iyi şekilde temsil edilmesini sağlamıştır. Hekimlerin bireysel özelliklerinin dağılımı, yayımlanan Fransız ulusal istatistiklerinden yalnızca hafif bir fark göstermektedir [14]. MSD hastaları, birincil sağlık hizmetlerine herhangi bir nedenle başvuran büyük bir hasta örnekleminden belirlenmiş olup, bu durum MSD hastalarının doğrudan örneklemeinden kaynaklanabilecek seçim yanılığını en aza indirmiştir. Katılımcılar ve katılmayanlar arasındaki farklar küçük olup, katılım oranı üç hekim uygulama tercihi grubu arasında neredeyse aynıydı. Ayrıca, SF-12 puanlarımız, önceki üç Avrupa nüfus anketinde bildirilen sonuçlara çok yakındı [33,34].

Bir diğer avantaj ise, bir yıl süresince yapılan takip sırasında, tanımlarla ilgili tıbbi bilgiler ve hastaların ilaç kullanımıyla ilgili bilgilerin birleştirilmesiyle elde edilen veri kalitesiydi. İlaç maruziyeti, daha önce doğrulanmış bir metodoloji kullanılarak hasta görüşmelerinden elde edilmiştir [12]. Hasta ve hekim tarafından bildirilen NSAID maruziyetindeki tutarsızlıkların, kısmen reçetesiz ilaç tüketimini yansıttığı bilinmektedir [35]. Bu kasıtlı seçim, MSD ilaçlarına gerçek maruziyeti daha iyi yansıtacağı düşünülerek yapılmıştır. Ancak, değerlendirmemiz yalnızca gerçek ilaç maruziyetinin kaba bir tahminini sunmuştur. Hastalarla yapılan üç görüşmenin her biri yalnızca on iki aylık takibin beşini kapsadığından, bu durum

gerçek maruziyeti muhtemelen düşük bir şekilde değerlendirmiştir. Bununla birlikte, tüm hastalarda aynı yöntemlerin kullanılması ve hekimlerin hekim uygulama tercihinin körleştirilmesi, maruziyetlerin karşılaştırılmasında yanlılık olasılığını azaltmıştır.

Mevcut analiz, NSAID ve analjezik kullanımlarını gözlemlemeyi optimize etmek amacıyla yalnızca MSD için başvuran hastalarla sınırlı tutulmuştur. Ancak, bu ilaçlar MSD'ye özgü değildir ve hastaların ilaç kullanımındaki gözlemlenen farklar, bu tür bozuklukların tedavisindeki hekim uygulama tercihinin ve aynı zamanda hastaların komorbiditelerini yansıtmaktadır. Yine de, üç hasta grubu çok benzer komorbidite profilleri sergilemiştir. Hekim uygulama tercihinin bağımsız bir diğer faktör ise, hastaların reçetesiz temin edilebilen ilaçlara olan tercihleridir. Bu çalışmada, ilaç maruziyeti, hastaların ilaç tüketimine ilişkin kendi beyanlarına dayanmaktadır, bu nedenle reçetesiz temin edilebilen veya aile sağlık kabinelerinden alınan ilaçlar da dahil edilmiştir. Gruplar arasındaki hastaların NSAID kullanımındaki büyük farklar, hekimlerin ve hastaların tercihlerinin bir kombinasyonunu yansıtmaktadır.

## SONUÇ

Homeopatik tedaviye yönelik reçete tercihlerine sahip genel pratisyen hekimler tarafından görülen MSD hastaları, konvansiyonel tıp pratiğiyle tedavi edilen hastalara kıyasla, belirli standartlaştırılmış fonksiyonel ölçeklerle değerlendirilen MSD'lerinin klinik ilerlemesinde benzer bir seyir göstermiştir ve daha az NSAID maruziyeti yaşamıştır. Bu etki, homeopatik tedavi ile NSAID arasındaki risk-fayda dengesini etkileyerek, NSAID ile ilişkili yan etki bildirimlerinin daha az olmasına, uzun vadeli fonksiyonel sonuçlar üzerinde önemli bir maliyet yaratmamasına ve terapötik fırsat kaybı olmamasına yol açmaktadır.

### ANA NOKTALAR

- EPI3-MSD, MSD'ler için başvuran hastalardan oluşan temsili bir örnekleme, genel tıp pratiği bağlamında yapılan en büyük homeopatik tedavi kohort çalışmasıdır.
- Homeopatik tedaviye yönelik reçete tercihlerine sahip genel pratisyen hekimler tarafından görülen MSD hastaları, konvansiyonel tıp pratiğiyle tedavi edilen hastalara kıyasla, belirli standartlaştırılmış fonksiyonel ölçeklerle değerlendirilen MSD'lerinin klinik ilerlemesinde benzer bir seyir göstermiş ve daha az NSAID maruziyeti yaşamıştır.
- Homeopatik ve Mx-GP tarafından görülen hastalar sırasıyla Fransa'da hastaların %4'ü ve %20'sini temsil etmektedir; bu senaryo, toplum sağlığı ve sağlık hizmetleri maliyetleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olacaktır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tüm yazarlar, LA-SER ağı üyesi olup, bu çalışmada bahsedilen ilaç veya diğer faktörlerle ilgili ticari ya da başka bir çıkarları bulunmamaktadır ve dolayısıyla çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

### TEŞEKKÜRLER

Laboratoires Boiron, Fransa, yazarlar tarafından yayımlanan bu bağımsız yürütülen çalışmayı sponsorluk etmiştir. Sponsor, çalışmanın tasarımı, yönetimi, veri toplama, analizler, yorumlama ve makalenin yazılması veya bulgularımızın yayımlanması kararında herhangi bir rol oynamamıştır.

Lamiae Bensouda-Grimaldi, çalışmanın yapıldığı dönemde INSERM (Fransız Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü) tarafından verilen bir araştırma bursunun sahibiydi. Yazarlar, veri analizlerindeki teknik katkılarından dolayı Djamilia Abed ve Rémi Sitta'ya teşekkür etmek istemektedirler.

**YAZARLARIN KATKILARI**

Tüm yazarlar, çalışmanın protokolünü ve analiz planını geliştiren ve onaylayan bilimsel komitenin üyeleridir, sonuçları tartışmış ve yorumlamış, makaleyi gözden geçirmişlerdir. MR, makaleyi taslak olarak hazırlamıştır, LBG ise çalışmanın tüm operasyonel yönlerini, katılımcıları, veri toplama ve yönetimini denetlemiştir. MR, veri analizlerini denetlemiştir.

**REFERENCES**

1. Boon HS, Cherkin DC, Erro J, et al. Practice patterns of naturopathic physicians: results from a random survey of licensed practitioners in two US States. *BMC Complement Altern Med* 2004; 4: 14. DOI: 10.1186/1472-6882-4-14
2. Cherkin DC, Deyo RA, Sherman KJ, et al. Characteristics of visits to licensed acupuncturists, chiropractors, massage therapists, and naturopathic physicians. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 463–472.
3. Fleming S, Rabago DP, Mundt MP, Fleming MF. CAM therapies among primary care patients using opioid therapy for chronic pain. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 15. DOI: 10.1186/1472-6882-7-15
4. Steinsbekk A, Adams J, Sibbritt D, Jacobsen G, Johnsen R. The profiles of adults who consult alternative health practitioners and/or general practitioners. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 86–92. DOI: 10.1080/02813430701267439
5. Grimaldi-Bensouda L, Bégaud B, Lert F, et al. Benchmarking the burden of 100 diseases: results of a nationwide representative survey within general practices. *Br Med J Open* 2011; 1(2):e000215. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000215
6. Rossignol M, Bégaud B, Avouac B, et al. Who seeks primary care for musculoskeletal disorders (MSDs) with physicians prescribing homeopathic and other complementary medicine? Results from the EPI3-LASER survey in France. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 21. DOI: 10.1186/1471-2474-12-21
7. Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, et al. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine* 2008; 33: 95–103. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815e7f94
8. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1171–1178. DOI: 10.1016/S0895-4356(98)00109-7
9. Coste J, Le Parc JM, Berge E, Delecoeuillerie G, Paolaggi JB. French validation of a disability rating scale for the evaluation of low back pain (EIFEL questionnaire). *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 335–341.
10. Beaton DE, Wright JG, Katz JN; Upper Extremity Collaborative Group. Upper Extremity Collaborative Group. Development of the QuickDASH: comparison of three item-reduction approaches. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1038–1046. DOI: 10.2106/JBJS.D.02060
11. Lequesne MG, Méry C, Samson M, Marty M. Comparison between the

WOMAC and the Lequesne indices in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 441–442.

12. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Aubrun E, El Kerri N, Benichou J, Abenhaim L, PGRx Study Group. Agreement between patients' self-report and physicians' prescriptions on cardiovascular drug exposure: the PGRx database experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 591–595. DOI: 10.1002/pds.1952

13. Maughan EF, Lewis JS. Outcome measures in chronic low back pain. *Eur Spine J* 2010; 19: 1484–1494. DOI: 10.1007/s00586-010-1353-6

14. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). *Démographie des médecins*. IRDES: Paris, France, 2008.

15. Sevar R. Audit of outcome in 455 consecutive patients treated with homeopathic medicines. *Homeopathy* 2005; 94: 215–221. DOI: 10.1016/j.homp.2005.07.002

16. Brien S, Lachance L, Prescott P, et al. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1070–1082. DOI: 10.1093/rheumatology/keq234

17. Chatfield K, Mathie RT, Fisher P. Comment 2 on: Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1529–1531. DOI: 10.1093/rheumatology/ker120

18. Herman CJ, Dente JM, Allen P, Hunt WC. Ethnic differences in the use of complementary and alternative therapies among adults with osteoarthritis. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(3): A80.

19. Kikuchi M, Matsuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, Ueda R. Bibliographical investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9: 29–40. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2008.00503.x

20. Rossignol M, Rozenberg S, Leclerc A. Epidemiology of low back pain: what's new? *Joint Bone Spine* 2009; 76: 608–613. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.07.003

21. Poitras S, Rossignol M, Dionne C, et al. An interdisciplinary clinical practice model for the management of low-back pain in primary care: the CLIP project. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 54. DOI: 10.1186/1471-2474-9-54

22. Poitras S, Avouac J, Rossignol M, et al. A critical appraisal of guidelines for the management of knee osteoarthritis using Appraisal of Guidelines Research and Evaluation criteria. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R126. DOI: 10.1186/ar2339

23. Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S. Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology* 2006; 17: 268–275. DOI: 10.1097/01.ede.0000193606.58671.c5

24. Ionescu-Ittu R, Delaney JA, Abrahamowicz M. Bias-variance trade-off in



pharmacoepidemiological studies using physician-preference-based instrumental variables: a simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 562–571. DOI: 10.1002/pds.1757

25. Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables II: instrumental variable application-in 25 variations, the physician prescribing preference generally was strong and reduced covariate imbalance. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1233–1241. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.006

26. Brookhart MA, Schneeweiss S. Preference-based instrumental variable methods for the estimation of treatment effects: assessing validity and interpreting results. *Int J Biostat* 2007; 3: 14.

27. Brookhart MA, Rassen JA, Wang PS, Dormuth C, Mogun H, Schneeweiss S. Evaluating the validity of an instrumental variable study of neuroleptics: can between-physician differences in prescribing patterns be used to estimate treatment effects? *Med Care* 2007; 45: S116-S122.

28. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 143–156. DOI:10.1038/sj.clpt.6100249

29. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 631–636. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00048-7

30. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366: 726–732. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2

31. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopath J* 2000; 89: S35–S38.

32. Weiner DK, Ernst E. Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 244–255.

33. Lanus A. A review of the gastrointestinal safety data--a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(Suppl 2): ii3–ii10. DOI: 10.1093/rheumatology/keq058

34. Kadam UT, Schellevis FG, Lewis M, et al. Does age modify the relationship between morbidity severity and physical health in English and Dutch family practice populations? *Qual Life Res* 2009; 18: 209–220. DOI: 10.1007/s11136-009-9442-x

35. Delaney JA, Biggs ML, Kronmal RA, Psaty BM. Demographic, medical, and behavioral characteristics associated with over the counter non-steroidal antiinflammatory drug use in a population-based cohort: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 83–89. DOI: 10.1002/pds.2065

