



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Conservatieve behandeling van artrose in heup of knie

Inhoudsopgave

Conservatieve behandeling van artrose in heup of knie	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Heup- of knieartrose	3
Anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullende beeldvormende diagnostiek bij heup- of knieartrose	5
Behandeling bij heup- of knieartrose	14
Zelfmanagement, educatie en informatie bij artrose van heup of knie	15
Waarde van oefentherapie bij behandeling van symptomatische artrose van heup of knie	48
Pijnmedicatie (oraal, dermaal) bij artrose aan heup of knie	80
Intra-articulaire injecties met corticosteroïden of bloedplaatjes bij artrose aan heup of knie	131
Braces en voetortheses bij artrose aan de knie	159
Zorg op maat bij mensen met comorbiditeit, kwetsbare ouderen en fysiek actieve patiënten	179
Geïntegreerd beleid bij de behandeling van patiënten met artrose aan heup of knie	192

Startpagina - Heup- of knieartrose

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste conservatieve (niet-chirurgische) behandeling is voor patiënten met artrose aan heup of knie in eerste en tweede lijn. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Diagnostiek van artrose aan heup of knie.
- Zelfmanagement, educatie en informatie.
- Behandeling met oefentherapie.
- Behandeling met pijnmedicatie (oraal en dermaal).
- Behandeling met intra-articulaire injecties.
- Behandeling met kniebraces en voetortheses.
- Behandeling van specifieke patiëntgroepen (comorbiditeit, kwetsbare ouderen, fysiek actieve patiënten).
- Geïntegreerd beleid (stepped care, verwijscriteria).

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met artrose aan heup of knie.

Voor patiënten

Artrose is een aandoening waarbij het kraakbeen in kwaliteit achteruitgaat. Op de uiteinden van de botten die samenkomen in het knie- of heupgewricht zit een laagje kraakbeen. Dat kraakbeen is heel glad, zodat uw knie en heup gemakkelijk kunnen buigen, draaien of strekken. Bij artrose wordt dit kraakbeen dunner en zachter. Veel mensen noemen het ook wel "slijtage" van de knie of heup. Artrose kan pijn en stijfheid van je gewricht veroorzaken. Deze klachten kunnen meestal goed worden behandeld zonder dat een operatie noodzakelijk is. Deze zogenaamde conservatieve behandeling (niet-chirurgische behandeling) kent verschillende opties die meestal opeenvolgend worden ingezet.

Betrouwbare patiënteninformatie over artrose is onder andere te vinden op Thuisarts.nl:

<https://www.thuisarts.nl/artrose>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire richtlijnwerkgroep met vertegenwoordigers vanuit de orthopedisch chirurgen, radiologen, reumatologen, fysiotherapeuten, huisartsen, klinisch geriater, anesthesiologen, apothekers, bedrijfsartsen, revalidatieartsen, ergotherapeuten en oefentherapeuten Cesar en Mensendieck. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname aan de richtlijnwerkgroep door Patiëntenfederatie Nederland.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullende beeldvormende diagnostiek bij heup- of knieartrose

Uitgangsvraag

Hoe dient de diagnose artrose van heup of knie te worden gesteld in de eerste en tweede lijn?

Deelvragen

1. Hoe dienen anamnese en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd bij het stellen van de diagnose artrose van heup of knie in de eerste en tweede lijn?
2. Wat is de waarde van beeldvormend onderzoek bij het stellen van de diagnose artrose van heup of knie in de eerste en tweede lijn?

Aanbeveling

Deelvraag 1: Hoe dienen anamnese en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd bij het stellen van de diagnose artrose van heup of knie in de eerste en tweede lijn?

Stel de diagnose artrose van de heup of knie klinisch op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek en zonder aanvullend beeldvormend onderzoek als een patiënt:

- 45 jaar of ouder is en;
- aan activiteiten gerelateerde pijn in het heup- of kniegewricht heeft en;
- geen of kortdurende (< 30 minuten) heup- of kniegewricht gerelateerde ochtendstijfheid heeft.

Leg de patiënt uit dat beeldvormend onderzoek niet zinvol of noodzakelijk is.

Overweeg aanvullend onderzoek (radiologisch, laboratorium of verwijzing naar een orthopedisch chirurg of reumatoloog) bij:

- een patiënt die niet aan de bovenstaande criteria voldoet of;
- bij een atypische presentatie of;
- bij discrepantie tussen anamnese en lichamelijk onderzoek.

Deelvraag 2: Wat is de waarde van beeldvormend onderzoek bij het stellen van de diagnose artrose van heup of knie in de eerste en tweede lijn?

Stel de diagnose artrose aan heup of knie op basis van klinische criteria, en verricht geen aanvullend beeldvormend onderzoek (röntgenfoto's of MRI-scans) bij een typische klinische presentatie en beloop van heup- en knieartrose. Dit geldt voor initiële diagnose en beoordeling van klinisch beloop.

Leg de patiënt uit dat beeldvormend onderzoek niet zinvol of noodzakelijk is.

Verricht uitsluitend aanvullend beeldvormend onderzoek:

- in geval van atypische presentatie of;

- bij onverwacht snelle progressie of verandering in het patroon van klachten en symptomen tijdens de follow-up of;
- in het kader van indicatiestelling voor een gewrichtsvervangende prothese.

Gebruik bij aanvullend beeldvormend onderzoek:

- belaste opnamen en bij voorkeur fixed flexion opnamen (FFV) of Rosenberg opnamen voor detectie van tibiofemorale artrose;
- belaste opnamen en bij voorkeur skyline-opname voor detectie van patellofemorale artrose;
- aanvullende faux-profile opnamen voor een gevoeliger detectie van heupartrose.

Maak in lokaal overleg tussen verwijzers uit eerstelijns en tweedelijns en radiologen afspraken over de juiste vraagstelling, keuze van röntgenopnamen, en terminologie bij de verslaglegging bij de diagnostiek van artrose.

Inleiding

De diagnose van artrose van de heup of knie wordt in de algemene dagelijkse praktijk van eerste en tweede lijn gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek, eventueel aangevuld met beeldvormend onderzoek. Het American College of Rheumatology heeft criteria opgesteld op basis waarvan de diagnose heup- en knieartrose gedefinieerd kan worden Altman (1986, 1991). Deze criteria zijn vooral bruikbaar voor het differentiëren tussen inflammatoire artritis en artrose en voor het classificeren van heup- en knieartrose, maar niet zo zeer voor het stellen van de diagnose van artrose van de heup of knie bij de individuele patiënt in de algemene dagelijkse klinische praktijk.

Alhoewel de diagnostiek van artrose van de heup en knie in verschillende nationale en internationale richtlijnen beschreven wordt, ligt de nadruk van deze richtlijnen vaak op de behandeling van heup- en knieartrose en minder op de diagnostiek ervan. Bovendien zijn deze richtlijnen bij veel zorgverleners niet of onvoldoende bekend en is de manier waarop de diagnose gesteld wordt erg heterogeen. Dit geldt met name voor het aanvullend onderzoek. Meer bekendheid en duidelijkheid hieromtrent kan onnodig onderzoek en onnodige kosten helpen te voorkomen.

Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd omdat er recente valide richtlijnen beschikbaar zijn. De werkgroep heeft zich gebaseerd op (inter-) nationale richtlijnen: richtlijn Totale knieprothese NOV 2(014), NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten (NHG 2016), NICE-richtlijn Osteoarthritis (NICE 2014), de EULAR aanbevelingen voor de diagnose van knieartrose (Zhang 2010) en de recente EULAR richtlijn voor het gebruik van beeldvorming bij artrose van perifere gewrichten (EULAR 2017; Sakellariou 2017).

Zoeken en selecteren

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd omdat er recente valide richtlijnen beschikbaar zijn. De werkgroep heeft zich gebaseerd op (inter-) nationale richtlijnen: richtlijn Totale knieprothese (NOV 2014), NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten (NHG 2016), NICE-richtlijn Osteoarthritis (NICE

2014), de EULAR aanbevelingen voor de diagnose van knieartrose (Zhang 2010) en de recente EULAR richtlijn voor het gebruik van beeldvorming bij artrose van perifere gewrichten (EULAR 2017; Sakellariou 2017).

Overwegingen

Deelvraag-1

Hoe dienen anamnese en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd bij het stellen van de diagnose artrose van heup of knie in de eerste en tweede lijn?

Knieartrose

Er bestaat geen gepubliceerd diagnostisch onderzoek naar de voorspellende waarde van bevindingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek in de huisartspraktijk bij verdenking op knieartrose (NOV richtlijn 2007). Op grond van observatie van cohorten van patiënten met knieartrose en consensus onder experts heeft het American College of Rheumatology klinische criteria voor knieartrose geformuleerd (Altman 1986): leeftijd ouder dan 50 jaar, ochtendstijfheid van minder dan 30 minuten, crepitaties van de knie bij bewegingsonderzoek, pijn bij palpatie van de benige structuren, benige verbreding van het kniegewricht en de afwezigheid van een verhoogde temperatuur van het kniegewricht. Bij de aanwezigheid van tenminste drie symptomen is de sensitiviteit voor knieartrose 95% en de specificiteit 69%. Bij de aanwezigheid van vier symptomen daalt de sensitiviteit tot 84% en neemt de specificiteit toe tot 89%. Uitgaande van een voorafkans van 34% van knieartrose als oorzaak voor langdurige kniepijn onder volwassenen, betekent dit dat een patiënt met drie symptomen een kans op knieartrose heeft van 62%. Bij twee of minder symptomen bedraagt deze kans 4%. Dit onderzoek van Altman (1986) heeft echter gebruik gemaakt van een geselecteerde (tweedelijs) populatie. Dit kan de toepasbaarheid van de resultaten in de eerste lijn beperken. Op basis van het bovenstaande kwam de werkgroep NOV (2007) tot het standpunt dat de diagnose van heup en knieartrose gebaseerd kan worden op louter anamnese en lichamelijk onderzoek.

De werkgroep van de NICE-richtlijn Osteoarthritis (NICE 2014) is van mening dat artrose een klinische diagnose is die zonder aanvullend onderzoek gesteld kan worden als een patiënt:

- 45 jaar of ouder is en;
- aan activiteiten gerelateerde pijn heeft en;
- geen ochtendstijfheid heeft, of kortdurende ochtendstijfheid heeft die niet langer duurt dan 30 minuten.

De volgende symptomen en bevindingen zouden volgens de NICE-richtlijn de diagnose artrose waarschijnlijker maken:

- opstartpijn en -stijfheid d.w.z. pijn en stijfheid na inactiviteit (bijvoorbeeld na slapen, lang zitten, etc.);
- crepitaties bij het bewegingsonderzoek;
- benige verbreding van het gewricht.

Hierbij dient wel vermeld te worden dat de NICE-richtlijn gaat over artrose van elk perifeer gewricht, inclusief de heup en de knie, en zich niet beperkt tot artrose van de heup en knie.

Gebaseerd op de NICE-richtlijn (NICE 2014) stelt het NHG in haar richtlijn "Niet traumatische knieklachten" (NHG 2016) dat de diagnose knieartrose overwogen moet worden bij de aanwezigheid van de volgende drie criteria:

- leeftijd 45 jaar of ouder;
- aan activiteiten gerelateerde kniepijn;
- geen of kortdurende ochtendstijfheid (< 30 minuten).

Bovendien zou volgens deze NHG-richtlijn de diagnose knieartrose waarschijnlijker worden bij de aanwezigheid van:

- verminderde flexie of extensie;
- crepitaties bij het bewegingsonderzoek;
- gevoeligheid van de gewrichtsspleet;
- benige verbreding van het kniegewricht.

Dit komt grotendeels overeen met de EULAR (Zhang 2010) die stelt dat voor de diagnose artrose van de knie de aanwezigheid van drie symptomen (persisterende kniepijn, kortdurende ochtendstijfheid (< 30 minuten) en functionele beperkingen) en drie bevindingen bij lichamelijk onderzoek (crepiteren, beperkte bewegingsuitslag en benige verbreding) het meest nuttig zijn. Er van uitgaande dat de prevalentie van artrose van de knie bij patiënten van 45 jaar of ouder 12,5% is, neemt de geschatte kans op het hebben van radiologische knieartrose toe met de aanwezigheid van een toenemend aantal positieve kenmerken. Hoe meer positieve kenmerken, hoe groter de kans op knieartrose. Bij aanwezigheid van alle zes symptomen en bevindingen is de kans op knieartrose 99% (Zhang 2010). Geen aan activiteiten gerelateerde pijn blijkt de enige anamnesticke variabele waarmee men knieartrose goed kan uitsluiten (Verhagen 2014).

De werkgroep is van mening dat met behulp van anamnese en lichamelijk onderzoek men goed in staat moet zijn de diagnose knieartrose te kunnen stellen dan wel uit te sluiten. Ook is de werkgroep van mening dat bij patiënten die aan de klinische werkdiagnose knieartrose voldoen, normaal gesproken geen aanvullend beeldvormend onderzoek nodig is.

Heupartrose

De werkgroep van de NICE-richtlijn Osteoarthritis (NICE 2014) is van mening dat artrose een klinische diagnose is die zonder aanvullend onderzoek gesteld kan worden als een patiënt:

- 45 jaar of ouder is en;
- aan activiteiten gerelateerde pijn heeft en;
- geen ochtendstijfheid heeft, of kortdurende ochtendstijfheid heeft die niet langer duurt dan 30 minuten.

De volgende symptomen en bevindingen zouden volgens de NICE-richtlijn de diagnose artrose waarschijnlijker maken:

- opstartpijn en -stijfheid d.w.z. pijn en stijfheid na inactiviteit (bijvoorbeeld na slapen, lang zitten, etc.);

- crepitaties bij het bewegingsonderzoek;
- benige verbreding van het gewricht.

Hierbij dient wel vermeld te worden dat de NICE-richtlijn gaat over artrose van elk perifeer gewricht, inclusief de heup en de knie, en zich niet beperkt tot artrose van de heup en knie.

Volgens het American College of Rheumatology is er reden tot verdenking van heupartrose als patiënten pijn hebben in de lies soms uitstralend in het bovenbeen, op meer dan de helft van de dagen van de afgelopen maand, in combinatie met een beperkte endorotatie ($< 15^\circ$) en een beperkte flexie ($< 115^\circ$) van de heup (Verhagen 2014; Altman 1991). Overigens treedt liespijn ook op bij andere heuppathologie dan artrose en is niet onderscheidend. De afwezigheid van een beperkte bewegingsuitslag in één vlak (endo-/ exorotatie, flexie/ extensie, of ab-/ adductie) als test is valide om patiënten met een ernstige radiologische artrose van de heup uit te sluiten (Verhagen 2014). Een pijnlijke ab-/ adductie als enkele test is valide om een radiologische heupartrose te diagnosticeren (Verhagen 2014). Een beperkte endorotatie of flexie van de heup zijn elk apart niet valide in het diagnosticeren of uitsluiten van patiënten met een radiologische heupartrose (Verhagen 2014).

Wanneer zes of meer van de volgende tests positief zijn, blijkt men in staat een patiënt met radiologische heupartrose te diagnosticeren (Verhagen 2014; Bierma-Zeinstra 2002):

- leeftijd ≥ 60 jaar;
- pijn bij palpatie ligamentum inguinale;
- verminderde exorotatie;
- verminderde endorotatie;
- verminderde adductie;
- een benig eindgevoel;
- spierkrachtverlies van de abductoren van de heup.

Bij vijf positieve tests is de kans op matige tot ernstige radiologische heupartrose 82%. Bij de aanwezigheid van minder dan vier van deze tests kan men er bijna zeker van zijn dat bij radiologisch onderzoek geen tekenen van matige tot ernstige artrose zullen worden gevonden (negatief voorspellende waarde 99%; Verhagen 2014; Bierma-Zeinstra 2002).

In een eerstelijns onderzoek (Birrell 2000; Birrell 2001) werd bij 195 opeenvolgende patiënten van 40 jaar en ouder gevonden dat een beperkte bewegingsuitslag in alle drie de vlakken (endo-/ exorotatie, flexie/ extensie, en ab-/ adductie) een sensitiviteit van 33% en een specificiteit van 93% heeft voor een matige radiologische heupartrose (röntgenfoto). Voor ernstige radiologische heupartrose was de sensitiviteit 54% en de specificiteit 88%. Met de combinatie van een bewegingsbeperking in alle drie de richtingen blijkt men dus in staat een radiologische heupartrose te diagnosticeren (Verhagen 2014).

De werkgroep is van mening dat met behulp van anamnese en lichamelijk onderzoek men goed in staat moet zijn de diagnose heupartrose te kunnen stellen dan wel uit te sluiten. Ook is de werkgroep van mening dat bij patiënten die aan de klinische werkdiagnose heupartrose voldoen, normaal gesproken geen aanvullend beeldvormend onderzoek nodig is.

Bij het beoordelen van klachten aan heup of knie en het stellen van de diagnose artrose moet altijd ook gedacht worden aan andere mogelijke oorzaken van de symptomen (bijvoorbeeld inflammatoir, kristalartropathie, infectie, fractuur, maligniteit, botnecrose, meniscuspathologie, neurologisch, vasculair, of extra-articulair).

Deelvraag-2: Wat is de waarde van beeldvormend onderzoek bij het stellen van de diagnose artrose van heup of knie in de eerste en tweede lijn?

Knieartrose

De waarde van routinematig aanvullende beeldvormend onderzoek bij de diagnostiek van knieartrose is in de literatuur niet bevestigd en wordt derhalve niet aanbevolen in de diverse recente richtlijnen. Dit geldt zowel voor röntgenfoto's als MRI-scans en zowel voor de eerste als tweede lijn.

Voor wat betreft de eerste lijn beveelt de NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten dan ook aan geen aanvullende beeldvormende diagnostiek te verrichten voor het vaststellen of uitsluiten van diverse niet-traumatische knieklachten waaronder artrose, omdat de relatie tussen afwijkingen gevonden bij beeldvormend onderzoek en de klachten van de patiënt vaak onduidelijk is (NHG 2016).

De recente richtlijn van de European League Against Rheumatism (EULAR; Sakellariou 2017) bevestigt dat beeldvormend onderzoek niet noodzakelijk is voor het stellen van de diagnose knieartrose bij patiënten die zich presenteren met typische kenmerken (waaronder inspanningsgebonden pijn, kortdurende ochtendstijfheid, leeftijd > 40 jaar, symptomen in een of enkele gewrichten). Daarentegen beveelt deze richtlijn wel aanvullend beeldvormend onderzoek aan in geval van atypische presentatie, om de diagnose van knieartrose te bevestigen of alternatieve dan wel aanvullende diagnoses te stellen. Routinematig beeldvormend onderzoek bij de follow-up van knieartrose wordt door de EULAR-richtlijn niet aanbevolen, maar wordt wel geadviseerd bij onverwacht snelle progressie van klachten of een verandering in het patroon van klachten en symptomen, teneinde te evalueren of deze verandering in klinisch beloop te relateren is aan de knieartrose of bijkomende aandoening. Wanneer beeldvormend onderzoek noodzakelijk is, adviseert de EULAR-richtlijn röntgenfoto's als eerste modaliteit van keuze, maar noemt voor het stellen van aanvullende diagnoses echografie of MRI als beste radiologische modaliteit voor beeldvorming van weke delen en CT of MRI voor visualisatie van bot. Tenslotte wijst de EULAR-richtlijn op het belang van het kiezen van de juiste röntgenopnamen om de detectie van artrose te optimaliseren: specifiek voor de knie worden belaste en patellofemorale opnamen aanbevolen. Analooch hieraan beveelt ook de NOV richtlijn Totale knieprothese aan om voor het diagnosticeren van tibiofemorale artrose bij voorkeur een fixed flexion opname (FFV) of Rosenberg opname te verrichten en voor het diagnosticeren van patellofemorale artrose een skyline-opname te gebruiken (NOV 2014). Omdat er geen duidelijke relatie is tussen bevindingen op röntgenfoto's en klachten van de patiënt is de werkgroep van mening dat alleen een opname van de symptomatische knie kan worden aanbevolen, en bij unilaterale klachten geen bilaterale kniefoto's moeten worden gemaakt.

Ondanks een groeiend aantal wetenschappelijke studies waarbij MRI voor de beeldvorming van knieartrose wordt toegepast vanwege de mogelijkheden van MRI om aan knieartrose gerelateerde afwijkingen in articulaire kraakbeen, bot en meniscus in beeld te brengen in tegenstelling tot röntgenfoto's, wordt MRI niet aanbevolen als een absoluut diagnostisch hulpmiddel bij vroege knieartrose. De reden hiervoor is een laag discriminerend vermogen van individuele en gecombineerde kenmerken van knieartrose op MRI voor het voorspellen van

radiografische knieartrose na 5 jaar (van Oudenaarde 2017). Toepassing van MRI in deze situatie heeft daarom meestal geen consequenties voor het therapeutisch handelen en kan zelfs leiden tot overbehandeling van afwijkingen met een hoge prevalentie onder patiënten met artrose, zoals bijvoorbeeld degeneratieve horizontale meniscusscheuren. Als er desondanks een noodzaak wordt gezien voor een MRI bij een patiënt met artroseklachten dient er altijd eerst conventioneel röntgenonderzoek van de knie plaats te vinden.

Heupartrose

De waarde van routinematig aanvullende beeldvormend onderzoek bij de diagnostiek van heupartrose is in de literatuur niet bevestigd en wordt derhalve niet aanbevolen in de diverse recente richtlijnen. Dit geldt zowel voor röntgenfoto's als MRI-scans en zowel voor de eerste als tweede lijn.

Uit een studie van Kim (2015) gebaseerd op twee grote artrose-cohorten in de Verenigde Staten blijkt dat veel mensen met radiografische tekenen van heupartrose geen pijnklachten in de heup ervaren en dat bij veel mensen met heuppijn er geen radiografische aanwijzingen zijn voor heupartrose. De meeste oudere deelnemers aan de studie met klinisch hoge verdenking voor heupartrose voldeden niet aan criteria voor heupartrose op röntgenfoto's, hetgeen suggereert dat de diagnose heupartrose kan worden gemist wanneer alleen op röntgenfoto's van de heup wordt gevestigd (Kim 2015).

De recente richtlijn van de European League Against Rheumatism (EULAR; Sakellariou 2017) bevestigt dat beeldvormend onderzoek niet noodzakelijk is voor het stellen van de diagnose heupartrose bij patiënten die zich presenteren met typische kenmerken (waaronder inspanningsgebonden pijn, kortdurende ochtendstijfheid, leeftijd > 40 jaar, symptomen in een of enkele gewrichten). Daarentegen beveelt deze richtlijn wel aanvullend beeldvormend onderzoek aan in geval van atypische presentatie, om die diagnose van heupartrose te bevestigen of alternatieve dan wel aanvullende diagnoses te stellen. Routinematig beeldvormend onderzoek bij de follow-up van heupartrose wordt door de EULAR-richtlijn niet aanbevolen, maar wordt wel geadviseerd bij onverwacht snelle progressie van klachten of een verandering in het patroon van klachten en symptomen, teneinde te evalueren of deze verandering in klinisch beloop te relateren is aan de heupartrose of bijkomende aandoening. Wanneer beeldvormend onderzoek noodzakelijk is, adviseert de EULAR-richtlijn röntgenfoto's als eerste modaliteit van keuze, maar noemt voor het stellen van aanvullende diagnoses echografie of MRI als beste radiologische modaliteit voor beeldvorming van weke delen en CT of MRI voor visualisatie van bot. Tenslotte wijst de EULAR-richtlijn (Sakellariou 2017) op het belang van het kiezen van de juiste röntgenopnamen om de detectie van artrose te optimaliseren. De richtlijn wijst hierbij vooral op specifieke opnamen voor detectie van knieartrose. Voor de heup zouden aanvullende faux-profile opnamen kunnen worden overwogen voor gevoeliger detectie van gewrichtsruimteversmalling aan de posterieure zijde van het heupgewricht (Damen 2017).

De werkgroep is van mening dat lokaal overleg tussen verwijzers uit de eerstelijns en tweedelijns en radiologen kan bijdragen aan een verbetering in de beeldvormende diagnostiek bij artrose. Zo is een expliciete vraagstelling naar artrose van belang voor het kiezen van de juiste röntgenopnamen. Bij de verslaglegging van beeldvormend onderzoek is uniforme terminologie van belang, bijvoorbeeld bij de beschrijving van artrosekenmerken zoals gewrichtsspleetversmalling en osteofytvorming, evenals het onderscheid tussen mediale versus laterale tibiofemorale en patellofemorale compartiment bij de verslaglegging van knieartrose. Om de ernst van artrose

te graderen kan de Kellgren en Lawrence gradering Kellgren (1957) behulpzaam zijn. Patiënten moeten goed worden geïnformeerd over nut en noodzaak van een röntgenfoto of MRI-scan, met name ook in situaties waarin beeldvormend onderzoek niet wordt uitgevoerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991 ;34(5):505-14. PubMed PMID: 2025304.
- Altman R, Asch E, Bloch D, 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. PubMed PMID: 3741515.
- Bierma-Zeinstra SM, Oster JD, Bernsen RM, et al. Joint space narrowing and relationship with symptoms and signs in adults consulting for hip pain in primary care. *J Rheumatol.* 2002 ;29(8):1713-8. PubMed PMID: 12180735.
- Bijen CBM, Runhaar J, Rijkels-Otters JBM, et al. Predictive value of early structural changes on radiographs and MRI for incident clinical and radiographic knee osteoarthritis in overweight and obese women. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Mar 27. pii: S0049-0172(17)30820-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.015. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29602559.
- Birrell F, Croft P, Cooper C; et al. PCR Hip Study Group. Predict-ing radiographic hip osteoarthritis from range of movement. *Rheumatology .* 2001;40:506-12.
- Birrell F, Croft P, Cooper C, et al. Radiographic change is com-mon in new presenters in primary care with hip pain. *Rheumatology .* 2000;39:772-5.
- Damen J, Runhaar J, Kloppenburg M, et al. SMA, Oei EHG. Additional Value of Different Radiographic Views on the Identification of Early Radiographic Hip and Knee Osteoarthritis and Its Progression: A Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 ;69(11):1644-1650. doi: 10.1002/acr.23206. Epub 2017 Sep 26. PubMed PMID: 28125169.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 ;16(4):494-502. PubMed PMID: 13498604.
- Kim C, Nevitt MC, Niu J, et al. Association of hip pain with radiographic evidence of hip osteoarthritis: diagnostic test study. *BMJ.* 2015 Dec 2;351:h5983. doi: 10.1136/bmj.h5983. PubMed PMID: 26631296.
- NHG (2016). NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten. Link: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-niet-traumatische-knieklachten> (geraadpleegd op 8 sept 2017).
- NICE (2014). Osteoarthritis: Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (geraadpleegd op 8 sept 2017)
- NOV (2007). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. (verouderd; opgevolgd door Richtlijn Totale heupprothese, NOV 2010; en Richtlijn Totale knieprothese, NOV 2014)
- NOV (2010). Richtlijn Totale heupprothese. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/totale_heupprothese (geraadpleegd op 8 sept 2017; onder revisie 2018).
- NOV (2014). Richtlijn Totale knieprothese. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/totale_knieprothese (geraadpleegd op 8 sept 2017).
- Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 ;76(9):1484-1494. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210815. Epub 2017 Apr 7. PubMed PMID: 28389554.
- van Oudenaarde K, Jobke B, Oostveen AC, et al. Predictive value of MRI features for development of radiographic osteoarthritis in a cohort of participants with pre-radiographic knee osteoarthritis-the CHECK study. *Rheumatology (Oxford).*

2017 ;56(1):113-120. doi: 10.1093/rheumatology/kew368. Epub 2016 Oct 25. PubMed PMID: 28028160.

Verhagen A, Alessie J. Evidence based diagnostiek van het bewegingsapparaat. 2014. Bohn Stafleu van Loghum. ISBN 978-90-368-0760-9. DOI 10.1007/978-90-368-0821-7.

Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17. Review. PubMed PMID: 19762361.

Behandeling bij heup- of knieartrose

Deze module omvat de volgende submodules:

1. Zelfmanagement, educatie en informatie
2. Oefentherapie bij heup- of knieartrose
3. Pijnmedicatie (Oraal, Dermaal)
4. Intra-articulaire injecties
5. Kniebraces en voetortheses
6. Beleid bij specifieke subgroepen
7. Geïntegreerd beleid

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Zelfmanagement, educatie en informatie bij artrose van heup of knie

Uitgangsvraag

Welke adviezen en informatie (patiënteneducatie en -informatie) moeten aan patiënten met artrose aan heup of knie worden verstrekt (onder andere met betrekking tot leefstijl, werk- en sportbelasting)?

Deelvragen

1. Wat is de effectiviteit van zelfmanagementprogramma's bij het verminderen van artroseklachten?
2. Wat is de effectiviteit van bewust gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht/obesitas bij het verminderen van artroseklachten?
3. Waaruit moet informatie en educatie over knie- en heupartrose bestaan?

Aanbeveling

Geef informatie en educatie over artrose bij patiënten met symptomatische knie- en/of heupartrose, en besteed hierbij aandacht aan tenminste de volgende onderwerpen:

- aard van artrose;
- oorzaken van artrose;
- consequenties van artrose (met betrekking tot leefstijl, werk- en sportbelasting, balans tussen belasting en belastbaarheid);
- prognose van artrose;
- voor- en nadelen van de relevante behandelopties;
- goed en veilig medicatiegebruik;
- mogelijkheden en belang van zelfmanagement;
- voordelen van een gezond gewicht en voldoende bewegen;
- loophulpmiddelen, indien geïndiceerd (zoals wandelstok, rollator).

Houd bij het geven van informatie en educatie rekening met het opleidingsniveau en de ziektepercepties van de patiënt.

Betrek bij de voorlichting indien geïndiceerd familieleden of mantelzorgers.

Bied naast mondeling informatie ook informatie via een andere routes aan, afgestemd op de informatiebehoefte van de patiënt (bijvoorbeeld een brochure, website of groepsbijeenkomst).

Betrouwbare patiënteninformatie over artrose is te vinden op:

- Handboek voor mensen met artrose:
<https://www.poly-artrose.nl/bestanden/handboek-artrose-web.pdf?cd=i>
;
- Patiëntinformatie van ReumaNederland:
<https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/artrose/>
;
- Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/artrose/>; Patiëntinformatie van het KNGF: <https://www.defysiotherapeut.com/aandoeningen-en-klachten/artrose/>.

Adviseer niet routinematig een speciaal programma ter bevordering van zelfmanagement voor pijnvermindering en verbetering van fysiek functioneren bij symptomatische patiënten met heup- of knieartrose.

Adviseer in het kader van algemene gezondheidsadviezen bij alle patiënten met heup- of knieartrose om op gezond gewicht te komen en om voldoende te bewegen.

Adviseer patiënten met symptomatische knieartrose en overgewicht of obesitas minstens 10% van hun gewicht te verliezen en fysieke trainingen te volgen.

Inleiding

Patiënten met knie- of heupartrose ervaren vaak klachten zoals pijn, functiebeperking, en verminderde kwaliteit van leven. Ook maken zij zich vaak zorgen over hun toekomst betreffende de prognose ten aanzien van het te verwachten beloop van hun klachten. Er bestaat vaak onduidelijkheid over de aard van de ziekte artrose en hoe deze zich ontwikkelt. Patiënten vragen om duidelijkheid over de aard en te verwachten beloop van de ziekte en wat zij daar zelf aan kunnen bijdragen in positieve en negatieve zin. Artsen en health professionals geven echter nogal eens beperkt en verschillend advies, en dat geeft verwarring en onzekerheid bij de patiënt. Meer duidelijkheid omtrent gebruik van adviezen betreffende gebruik van zelfmanagementprogramma's, gewichtsverlies, en lifestyle factoren is daarom belangrijk. Educatie en informatie over de ziekte waaraan een patiënt lijdt is een *conditio sine qua non* in de behandeling (overkoepelend principe). Derhalve is dit voor elke patiënt met knie- en heupartrose een van de eerste stappen in de behandeling. In deze module zal in worden gegaan op de meerwaarde van een zelfmanagementprogramma en lifestyle advies ten aanzien van gewichtsverlies. Lifestyle advies ten aanzien van bewegen is besproken in de module Oefentherapie bij heup- of knieartrose.

Conclusies

Deelvraag 1. Wat is de effectiviteit van zelfmanagementprogramma's bij het verminderen van artroseklachten?

Laag GRADE	Zelfmanagementprogramma's zouden mogelijk op middellange termijn kunnen resulteren in een kleine (maar waarschijnlijk niet klinisch-relevante) pijnreductie bij patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met aandacht-controle.
Redelijk GRADE	Zelfmanagementprogramma's lijken op middellange termijn niet of nauwelijks te resulteren in pijnreductie , in vergelijking tot gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst, of informatie, of alternatieve interventies niet gericht op zelfmanagement.
Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de lange-termijn effecten van zelfmanagement-programma's op pijn . <i>Bronnen: (Allen, 2016; Broderick, 2014; Coleman, 2012; Farr, 2010; Helminen, 2015; Hurley, 2012; Kao, 2012; Kroon, 2014; Murphy, 2016; Rini, 2015; Somers 2012)</i>

Redelijk GRADE	Zelfmanagementprogramma's resulteren op middellange termijn waarschijnlijk in een kleine (maar niet klinisch-relevante) verbetering van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren bij patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst.
Laag tot Redelijk GRADE	Zelfmanagementprogramma's lijken op middellange termijn niet effectiever dan andere interventies die niet zijn gericht op zelfmanagement, ten aanzien van fysiek functioneren .
Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de lange-termijn effecten van zelfmanagementprogramma's op fysiek functioneren . <i>Bronnen: (Allen, 2016; Broderick, 2014; Coleman, 2012; Helminen, 2015; Hurley, 2012; Kao, 2012; Kroon, 2014; Rini, 2015; Schlenk, 2011)</i>

Redelijk GRADE	Zelfmanagementprogramma's resulteren op middellange termijn waarschijnlijk in een kleine (maar niet klinisch-relevante) algehele verbetering (patient's global assessment) bij patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst.
Laag tot Redelijk GRADE	Zelfmanagementprogramma's lijken op middellange termijn niet effectiever dan andere interventies die niet zijn gericht op zelfmanagement, ten aanzien van patient's global assessment . <i>Bronnen: (Allen, 2016; Broderick, 2014; Coleman, 2012; Helminen, 2015; Hurley, 2012; Kao, 2012; Kroon, 2014; Rini, 2015; Schlenk, 2011)</i>

Laag GRADE	Zelfmanagementprogramma's lijken op middellange termijn geen meerwaarde te hebben op de kwaliteit van leven van patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met alternatieve interventies die niet zijn gericht op zelfmanagement.
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over de lange-termijn effecten van zelfmanagementprogramma's op kwaliteit van leven . <i>Bronnen: (Helminen, 2015; Hurley 2012; Kroon, 2014, Somers 2012)</i>

Laag tot Redelijk GRADE	Zelfmanagementprogramma's lijken op middellange termijn geen effect te hebben op sociale activiteiten (waaronder participatie) van patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst, of informatieverstrekking. <i>Bronnen: (Broderick, 2014; Helminen, 2015; Kroon, 2014)</i>
--------------------------------	--

Laag GRADE	Zelfmanagementprogramma's lijken op middellange termijn geen effect te hebben op zorggebruik van patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst, of informatieverstrekking. <i>Bronnen: (Broderick, 2014; Helminen, 2015; Kroon, 2014)</i>
-------------------	--

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de kosten van zelfmanagementprogramma's voor patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst. <i>Bronnen: (Hurley, 2012)</i>
Geen GRADE	Zelfmanagementprogramma's leiden vermoedelijk tot weinig bijwerkingen of complicaties bij patiënten met heup- of knieartrose. <i>Bronnen: (Kroon, 2014)</i>
Geen GRADE	Het is onbekend wat de kosteneffectiviteit is van zelfmanagementprogramma's voor patiënten met heup- of knieartrose.
Geen GRADE	Het is onbekend of zelfmanagementprogramma's de tijd tot chirurgische interventie kunnen verlengen voor patiënten met heup- of knieartrose.

Deelvraag 2. Wat is de effectiviteit van bewust gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht/obesitas bij het verminderen van artroseklachten?

Laag GRADE	De combinatie van bewust gewichtsverlies door middel van diëten (5-10% gewichtsreductie) met fysieke training (beweegprogramma) bij patiënten met symptomatische <u>knieartrose</u> lijkt te resulteren in pijnreductie en verbetering van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren , in vergelijking met alleen fysieke training (beweegprogramma) of leefstijladviezen. <i>Bronnen: (Messier 2004, 2013; Miller 2006)</i>
Laag GRADE	Bewust gewichtsverlies door middel van diëten (5-10% gewichtsreductie) bij patiënten met symptomatische <u>knieartrose</u> lijkt niet te resulteren in meer pijnreductie of verbetering van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren dan fysieke training (beweegprogramma) of leefstijladviezen. <i>Bronnen: (Messier 2004, 2013; Miller 2006)</i>
Laag GRADE	Een streng dieet (dagelijkse energie-inname van 3,4 MJ/dag) bij patiënten met symptomatische <u>knieartrose</u> lijkt mogelijk te resulteren in een grotere pijnreductie en grotere verbetering van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren dan een conventioneel afvaldieet (5 MJ/dag). <i>Bron: (Christensen 2005)</i>
Geen GRADE	De effectiviteit van bewust gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht/obesitas bij het verminderen van artroseklachten bij patiënten met <u>heupartrose</u> is onbekend.

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1. Wat is de effectiviteit van zelfmanagementprogramma's bij het verminderen van artroseklachten?

Beschrijving van de zelf-managementprogramma's

Zelfmanagementprogramma's omvatten meer dan eenvoudige vormen van patiënteneducatie. Het doel van de zelfmanagementprogramma's was om mensen met een chronische aandoening aan te moedigen actief om te gaan met hun aandoening en zelf de regie te nemen. De zelfmanagementprogramma's zijn bedoeld om patiënten te ondersteunen en dienen niet als vervanging van medische zorg.

De meeste studies beschreven zelfmanagementprogramma's als complexe interventies die een breed pakket van onderwerpen (interventies) omvatten. Educatie en gedragsverandering zijn belangrijke pijlers. De exacte inhoud van de programma's verschilde. Sommige programma's richtten zich specifiek op het omgaan met de chronische aandoening, terwijl andere programma's een holistische aanpak hanteerden waarbij welzijn in bredere zin centraal stond. Het opdoen van kennis en zelfmanagementvaardigheden kwam in vrijwel alle programma's aan bod (> 90% van de studies). In slechts weinig studies (< 15%) was er aandacht voor sociale integratie en het verbeteren van sociale ondersteuning.

Behalve de inhoud, varieerde ook de wijze waarop zelfmanagementprogramma's werden aangeboden. Mede afhankelijk van de inhoud van het zelfmanagementprogramma werd dit aangeboden aan de patiënt door een verpleegkundige, psycholoog, een getrainde vrijwilliger, een facilitator, fysiotherapeut, ergotherapeut, oefentherapeut, docent gezondheidswetenschappen, of specialist in patiënteducatie. Programma's werden één-op-één aan patiënten aangeboden, maar ook als groepsinterventie of eHealth interventie. De duur van de contactmomenten varieerde van een enkele sessie tot een programma van meerdere maanden en frequenties lopen uiteen van eens per week tot eens per twee maanden.

Meer details over de zelfmanagementprogramma's zijn te vinden in Kroon (2014) en in de evidence-tabellen.

Beschrijving studies

Kroon (2014) analyseerde het effect van zelfmanagementprogramma's onder andere ten opzichte van:

- Interventies waarbij de controlegroep vergelijkbare aandacht krijgt (educatie), maar zonder specifieke aandacht of instructies voor zelfmanagement of gedragsverandering (aandacht-controle);
- Geen behandeling, gebruikelijke zorg, of plaatsing op een wachtlijst;
- Alleen informatieverstrekking;
- Een alternatieve interventie niet gericht op zelfmanagement (beweegprogramma/ fysiotherapie of dieet).

Kroon (2014) includeert daarnaast nog de vergelijking tussen zelfmanagementprogramma's en acupunctuur, in de huidige literatuuranalyse is deze vergelijking niet meegenomen omdat deze controle interventie geen deel uitmaakt van de uitgangsvraag. De 13 relevante RCT's die tijdens de aanvullende zoekactie zijn gevonden werden ingedeeld in één van bovenstaande categorieën. Er werden geen nieuwe studies gevonden waarin men een zelfmanagementprogramma vergeleek met een aandacht controlegroep. Met uitzondering van De Rezende (2016) werden alle studies (39) toegevoegd aan de meta-analyses.

De Rezende (2016) rapporteerde resultaten van een RCT met acht verschillende groepen waarin men een zelfmanagementprogramma vergeleek met het verstrekken van alleen informatie. In de groepen werden verschillende interventiestrategieën ingezet: de duur tussen de educatieve lezingen verschilde en er was wel of geen sprake van telefonische follow-up. De auteurs beschreven alleen resultaten van de afzonderlijke groepen en de vergelijkingen tussen deze afzonderlijke groepen. Een vergelijking tussen zelfmanagement versus informatieverstrekking op basis van de gehele studiepopulatie was niet mogelijk. Geen van de afzonderlijke groepen werd aan de meta-analyse toegevoegd.

Een overzicht van de kenmerken op basis van alle geïnccludeerde studies in deze literatuursamenvatting is per

vergelijking weergegeven in tabel 1

Tabel 1 Overzicht van kenmerken voor de verschillende vergelijkingen

	Zelfmanagement versus aandacht- controle	Zelfmanagement versus gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst	Zelfmanagement versus alleen informatie	Zelfmanagement versus een alternatieve interventie
Aantal studies	4	21	5	8
Aantal deelnemers	897	4950	1277	1112

Resultaten

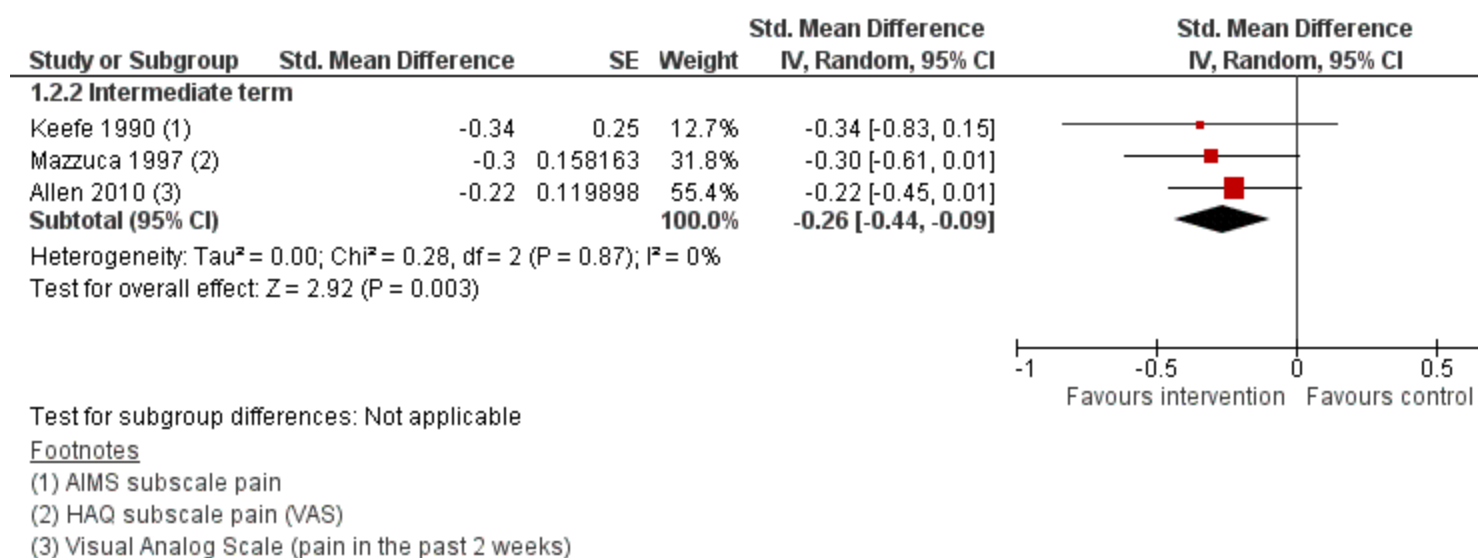
In Tabel 2 en 3 zijn alle resultaten per uitkomstmaat en per vergelijking weergegeven, inclusief de mate van vertrouwen in de bewijskracht (GRADE-beoordeling) voor de betreffende uitkomstmaat.

Zelfmanagement versus aandacht-controle

Middellange termijn effecten

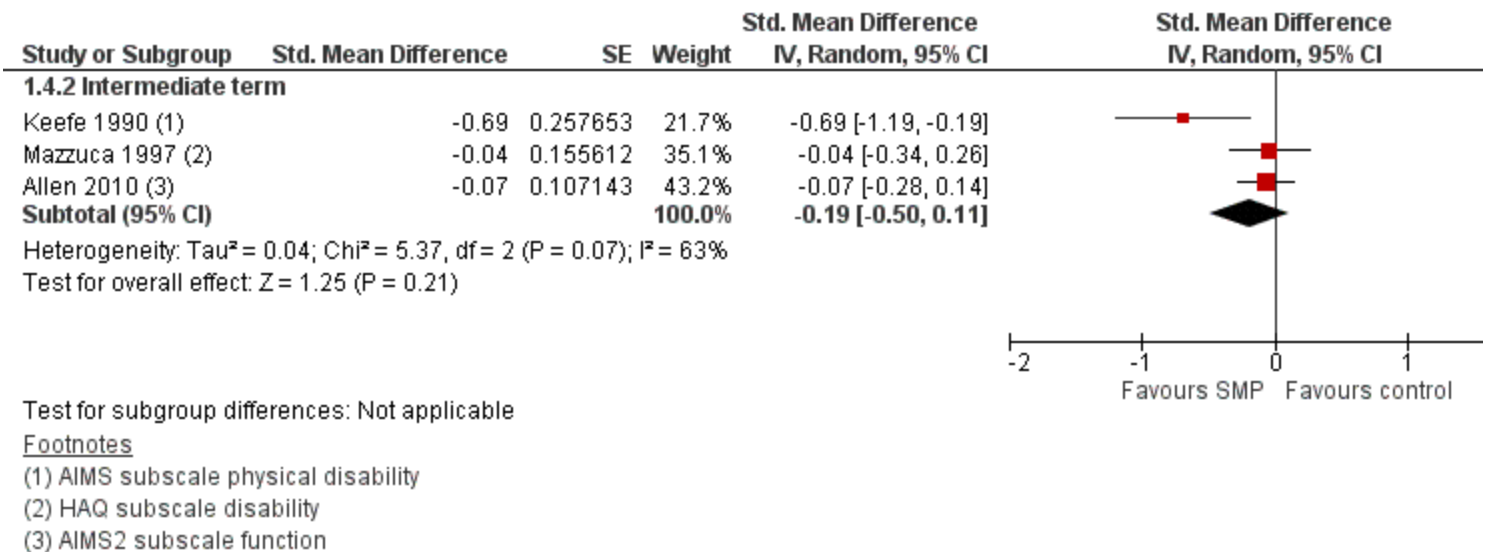
Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

Op basis van een meta-analyse van 3 studies (577 deelnemers) bleken deelnemers 6 tot 12 maanden na deelname aan een zelfmanagementprogramma statistisch significant minder pijn te ervaren dan de deelnemers in de aandacht controlegroep (SMD -0,26; 95% BI -0,44 tot -0,09) (Figuur 1). Het geschatte effect (puntschatter) van het zelfmanagementprogramma op pijnreductie was relatief gering, en kleiner dan het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID van 0,37; zie het onderdeel Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren). Wel overlapt de effectschatting met de MCID. Gegevens over ervaren pijn langer dan een jaar na de interventie werden niet gevonden.



Figuur 1. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus een aandacht-controlegroep (control). Uitkomstmaat: pijn (middellange termijn)

Ten opzichte van de aandacht-controle groep resulteerden zelfmanagementprogramma's niet in statistisch significante verschillen in patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (SMD -0,19; 95% BI -0,50 tot 0,11) (Figuur 2). Twee studies vonden geen statistisch significant effect (Mazzuca, 1997; Allen, 2010) tegenover één kleine studie met 68 patiënten Keefe (1990) waarin wél een statistisch significant en klinisch relevant verschil werd gevonden. De effectschatting (95%BI) na pooling overlapt met het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil, maar het gemiddelde groepsverschil (puntschatter) ligt duidelijk onder de MCID.



Figuur 2. Vergelijking zelfmanagementprogramma (SMP) versus een aandacht-controlegroep (control). Uitkomstmaat: zelfgerapporteerd fysiek functioneren (middellange termijn)

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Zelfmanagementprogramma's resulteerden niet in statistisch significante effecten ten opzichte van de aandacht-controle groep in algehele verbetering (patient's global assessment) of kwaliteit van leven. Beide uitkomstmaten werden gerapporteerd in één studie en de gemiddelde verschillen bedroegen -0,14 (95%BI -0,54 tot 0,26) en -0,01 (95%BI -0,03 tot 0,01), respectievelijk. De mate waarin deelnemers zich terugtrokken uit de studies was niet verschillend tussen de groepen (RR 1,10; 95% BI 0,70 tot 1,74).

Voor de volgende uitkomstmaten waren geen gegevens beschikbaar: responders, bijwerkingen en complicaties, de tijd tot chirurgische interventie, patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), kosten (kosteneffectiviteit) en zorggebruik.

Langetermijn effecten

In geen van de studies werden patiënten langer dan een jaar gevolgd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op resultaten uit RCT's en start derhalve hoog. Voor de uitkomstmaten pijn, patient's global assessment en kwaliteit van leven werd de bewijskracht van afgewaardeerd tot 'laag'. De redenen om de bewijskracht twee niveaus af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies

(zoals het ontbreken van blinding van de patiënten, inadequate randomisatie methode, of gebreken in het maskeren van de randomisatie) en imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval omsluit de MCID).

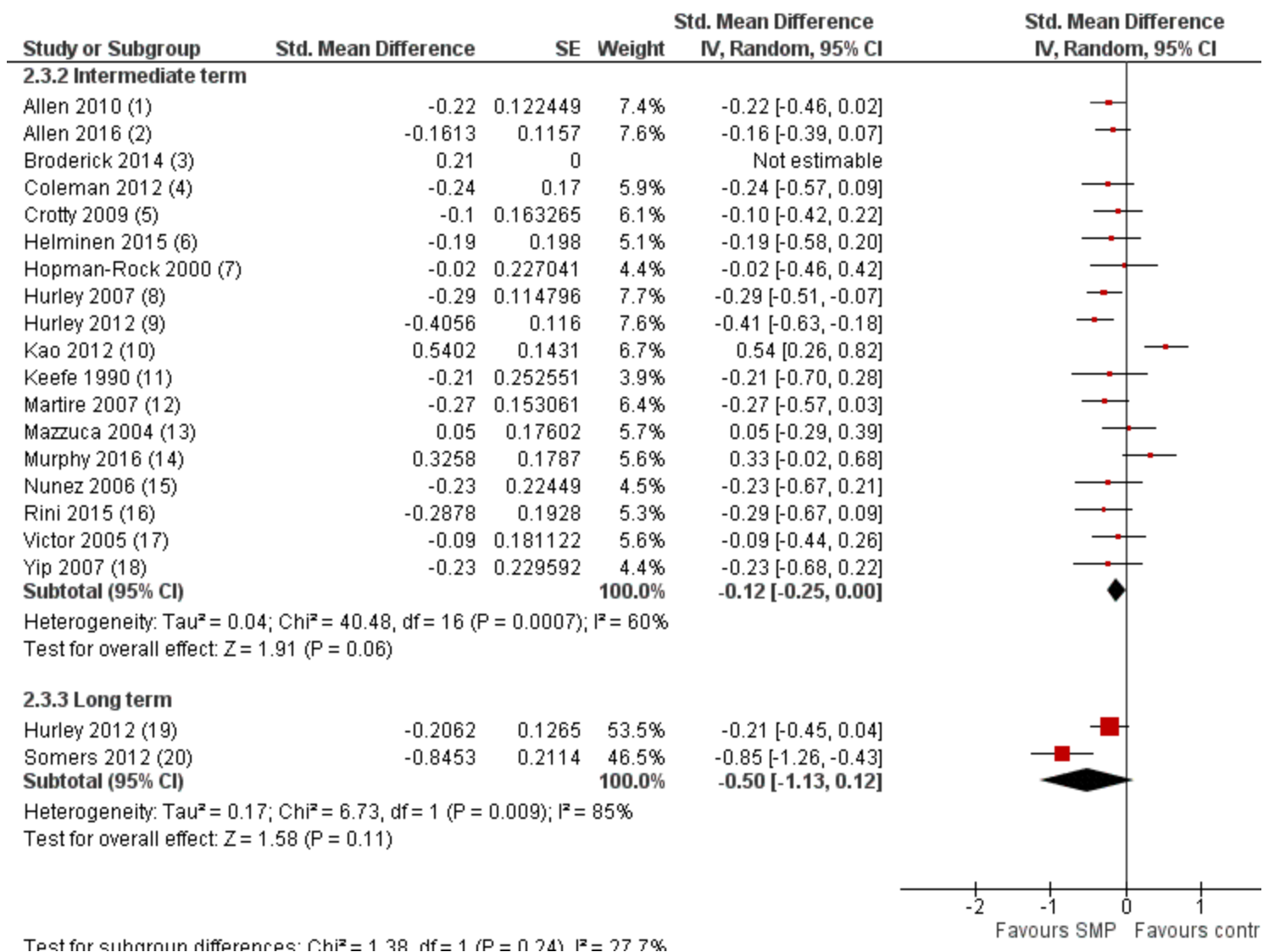
Voor de uitkomstmaat patiëntgerapporteerd fysiek functioneren werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'laag'. De redenen om de bewijskracht twee niveaus af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies en substantiële inconsistentie in studieresultaten.

Zelfmanagement versus (gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst)

Middellange termijn effecten

Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

De gepoolde resultaten van 18 studies (3.467 deelnemers) lieten een gering en statistisch niet significant verschil in pijnreductie zien na deelname aan zelfmanagementprogramma's ten opzichte van controle (SMD -0,12, 95% BI -0,25; 0,00) (Figuur 3). Wel bleek op basis van een meta-analyse van deze 18 studies dat patiënten 6-12 maanden na deelname aan een zelfmanagementprogramma een statistisch significante verbetering in fysiek functioneren rapporteerden in vergelijking met de patiënten in de controlegroep. De effectschatting na pooling (SMD -0,15; 95% BI -0,23 tot -0,06) ligt echter in zijn geheel onder het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID van 0,37 SD) (Figuur 4).

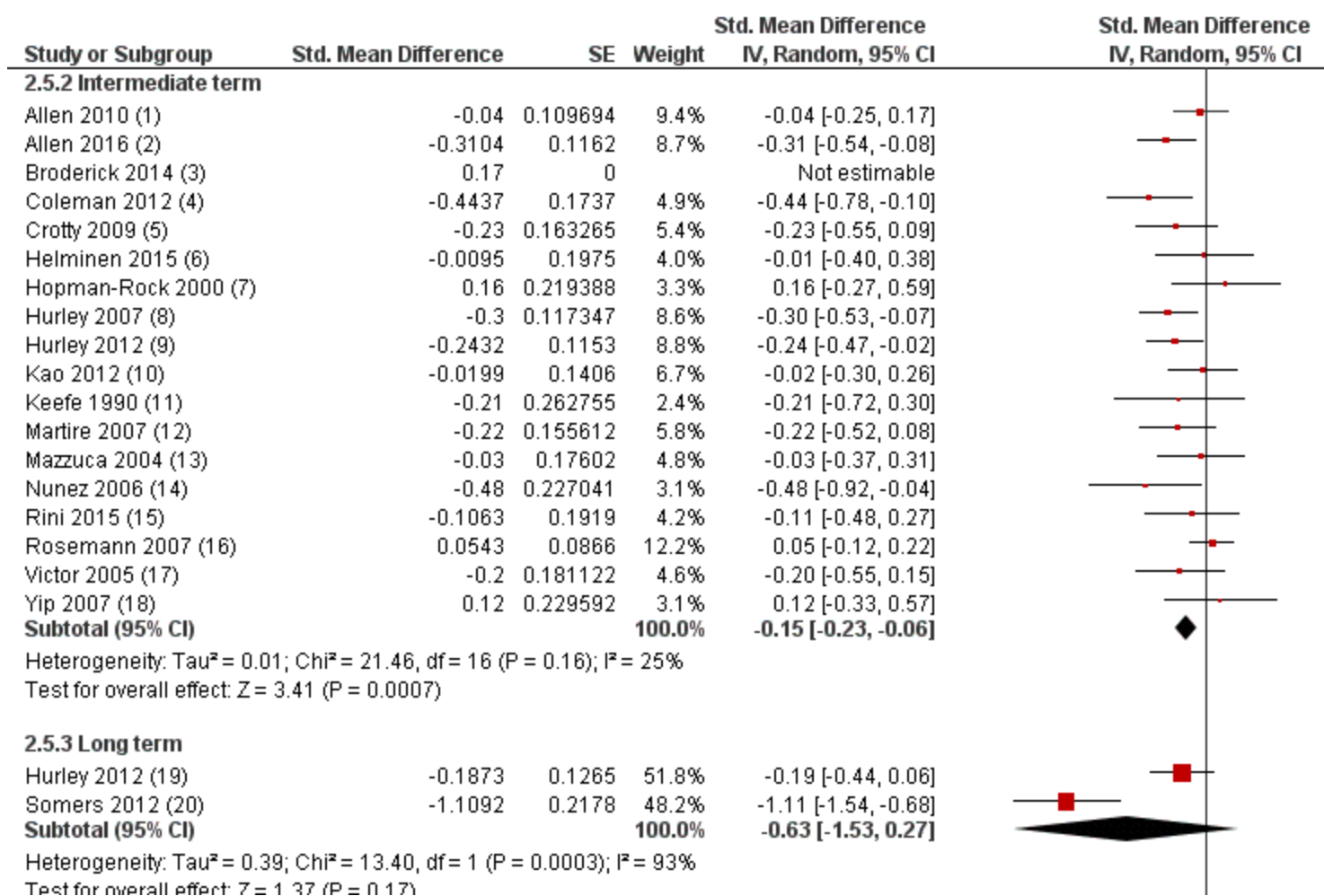


Forest plot subgroup differences: Overall: $\chi^2 = 13.40$, $df = 1$, $P = 0.0003$; $I^2 = 93\%$

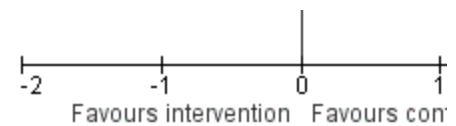
Footnotes

- (1) Pain on a VAS
- (2) WOMAC subscale pain
- (3) Composite score of BPI pain, AIMS2 pain, and WOMAC pain
- (4) WOMAC subscale pain
- (5) WOMAC subscale pain
- (6) WOMAC subscale pain
- (7) IRGL subscale pain (Dutch adaptation AIMS)
- (8) WOMAC subscale pain
- (9) WOMAC subscale pain
- (10) SF36 pain index
- (11) AIMS subscale pain
- (12) Combined groups; WOMAC subscale pain
- (13) WOMAC subscale pain
- (14) WOMAC subscale pain
- (15) WOMAC subscale pain
- (16) AIMS subscale pain
- (17) WOMAC subscale pain
- (18) Pain on a VAS
- (19) WOMAC subscale pain
- (20) WOMAC subscale pain

Figuur 3. Vergelijking zelfmanagementprogramma (SMP) versus gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst. Uitkomstmaat: pijn (middellange en lange termijn)



Test for subgroup differences: Chi² = 1.10, df = 1 (P = 0.29), I² = 9.0%



Test for subgroup differences: Chi² = 1.10, df = 1 (P = 0.29), I² = 9.0%

Footnotes

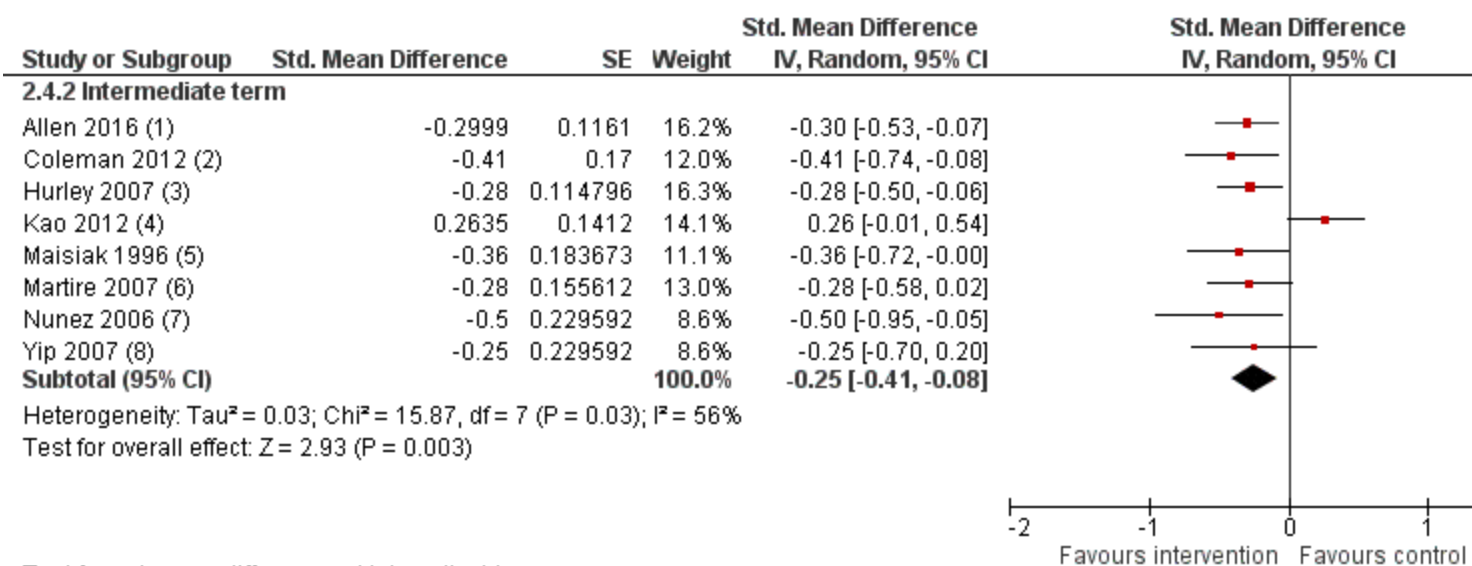
- (1) AIMS2 subscale function
- (2) WOMAC subscale function
- (3) Composite AIMS2 physical and WOMAC difficulties performing activities
- (4) WOMAC subscale function
- (5) WOMAC subscale function
- (6) WOMAC subscale function
- (7) IRGL subscale mobility (Dutch adaptation AIMS)
- (8) WOMAC subscale function
- (9) WOMAC subscale function
- (10) SF36 physical functioning
- (11) AIMS subscale physical disability
- (12) Combined groups; WOMAC subscale function
- (13) WOMAC subscale function
- (14) WOMAC subscale function
- (15) WOMAC subscale function
- (16) IPAQ score physical activity
- (17) WOMAC subscale function
- (18) HAQ
- (19) WOMAC subscale function
- (20) WOMAC subscale function

Figuur 4. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst. Uitkomstmaat: patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (middellange en lange termijn).

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor patient's global assessment: de meta-analyse op basis van 8 studies (1.390 deelnemers) wees uit dat zelfmanagementprogramma's resulteerden in een statistisch significante, maar kleine algehele verbetering ten opzichte van de controlegroep. De effectschatting na pooling (SMD -0,25; 95% BI: -0,41 tot -0,08) ligt in zijn geheel onder het minimaal klinisch relevant verschil (MCID van 0,5 SD) (Figuur 5).

Opvallend zijn de resultaten van de studie van Kao (2012): men vond in deze studie na 8 weken een hogere ('slechtere') WOMAC score in de zelfmanagementgroep vergeleken met de controlegroep. De auteurs geven hier diverse redenen voor, waaronder bias door (selectieve) clusterrandomisatie. Ondanks randomisatie was er een groot verschil in gemiddelde WOMAC score op baseline: de WOMAC score in de zelfmanagementgroep vóór aanvang van de interventie was 38,5 (SD 31,3) versus 30,9 (SD 24,3) in de controlegroep.



Test for subgroup differences: Not applicable

Footnotes

- (1) WOMAC total (derived from subscales)
- (2) WOMAC total (derived from subscales)
- (3) WOMAC (total)
- (4) WOMAC (total)
- (5) AIMS2 subscales physical, pain and affect
- (6) Combined groups, WOMAC (total)
- (7) WOMAC total (derived from subscales)
- (8) Self-rated health

Figuur 5. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst. Uitkomstmaat: patient's global assessment (middellange termijn)

Eén studie in Groot-Brittannië (Hurley 2012) met 283 deelnemers bracht de kosten gerelateerd aan gezondheid en sociale kosten betaald uit gemeenschapsgeld en de eventuele extra kosten voor het uitvoeren van de interventies in kaart over een periode van 30 maanden. Het verschil tussen interventie- en controlegroep bedroeg gemiddeld £ -1.118 per deelnemer (95% BI £ -2.566 tot £ -221) (2003/2004 prijsniveau): het zelfmanagementprogramma bleek in deze situatie in termen van kosten statistisch significant voordeliger. Deze gegevens berustten echter op weinig recente (periode 2003-2004) studieresultaten verkregen in het buitenland en het is onduidelijk hoe deze resultaten zich verhouden tot de huidige Nederlandse situatie.

Zelfmanagementprogramma's resulteerden niet in statistisch significante verbetering van kwaliteit van leven, participatie of zorggebruik ten opzichte van de controle-interventie (gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst). De geschatte effectmaten (puntschattingen) waren bovendien klein (klinisch niet relevant), en varieerden van SMD --0,14 tot 0,12.

De mate waarin deelnemers zich terugtrokken uit de studie was niet verschillend in beide groepen (RR: 0,88; 95% BI 0,72 tot 1,08). Uit de resultaten van één studie (Coleman, 2012) bleek er geen statistisch significant verschil tussen het aantal responders (op basis van de OARS criteria) in de zelfmanagementgroep (22 responders) en de controlegroep (14 responders) (33% versus 20%, $p=0,12$).

Voor de volgende uitkomstmaten waren geen gegevens beschikbaar: bijwerkingen en complicaties, de tijd tot chirurgische interventie, patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit.

Langetermijn effecten

In weinig studies werden patiënten langer dan een jaar gevolgd. Men rapporteerde alleen lange-termijn effecten ten aanzien van pijn, patiëntgerapporteerd fysiek functioneren en kwaliteit van leven.

Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

Twee studies (381 deelnemers) rapporteerden het effect op gewrichtspijn op lange termijn (Figuur 3). Hurley (2012) vond een statistisch niet significante pijnreductie, waarvan het betrouwbaarheidsinterval de grens voor klinische relevantie overschreed (SMD -0,21; 95% BI -0,45 tot 0,04). Somers (2012) vond een statistisch significante pijnreductie. De schatting van het effect ligt in zijn geheel boven de grens voor klinische relevantie (SMD -0,85; 95% BI -1,26 tot -0,43). Na pooling bedraagt de effectschatting SMD -0,50 (95% BI -1,13 tot 0,12). Vergelijkbare resultaten rapporteerden deze studies met betrekking tot patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (Figuur 4). Hurley (2012) vond geen statistisch significant effect (SMD -0,19, 95% BI -0,44 tot 0,06) en Somers (2012) daarentegen wel (SMD -1,11, 95% BI -1,54 tot -0,68). Na pooling bedraagt de effectschatting SMD -0,63 (95% BI -1,53 tot 0,27).

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Er werden geen verschillen tussen de groepen gevonden ten aanzien van kwaliteit van leven (één studie Cronan, (1997), SMD 0,01, 95% BI -0,29 tot 0,31). Voor andere uitkomstmaten waren geen resultaten beschikbaar op langere termijn.

Bewijskracht van de literatuur

Middellange termijn. De bewijskracht is gebaseerd op resultaten uit RCT's en start derhalve hoog. Voor de uitkomstmaten patiëntgerapporteerd fysiek functioneren, pijn, kwaliteit van leven en participatie op middellange termijn werd de bewijskracht afgewaardeerd tot 'redelijk'. De reden om de bewijskracht één niveau af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies, zoals het ontbreken van blinding van de patiënten, inadequate randomisatie methode of gebreken in het maskeren van de randomisatie (Kroon 2015). Voor de uitkomstmaat patient's global assessment werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'laag'. De reden om de bewijskracht twee niveaus af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies en imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval omsluit de MCID).

Voor de uitkomstmaat zorggebruik werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'laag'. De redenen om de bewijskracht twee niveaus af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omsluit de MCID).

Voor de uitkomstmaat kosten werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'zeer laag'. De redenen om de bewijskracht af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studie, en zeer ernstige indirectheid.

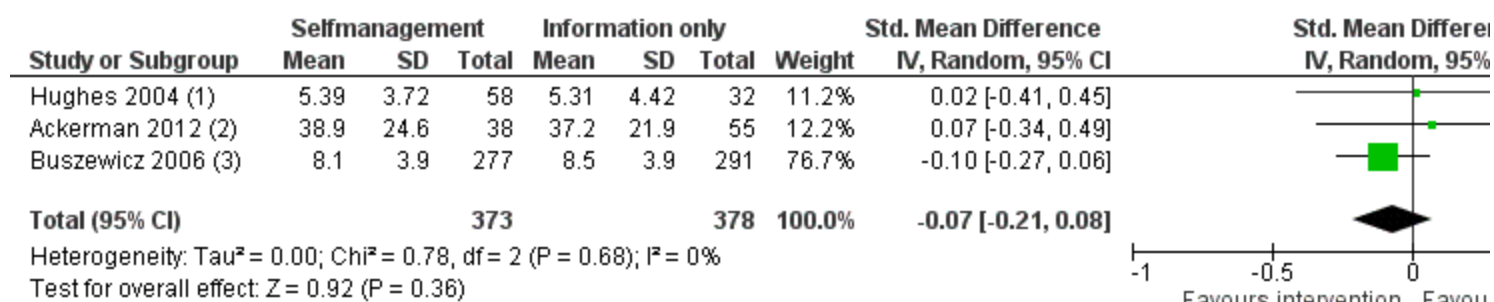
Lange termijn. De bewijskracht is gebaseerd op resultaten uit RCT's en start derhalve hoog. De resultaten voor de uitkomstmaten op langere termijn werden afgewaardeerd tot het laagste niveau vanwege ernstige methodologische beperkingen van de studies, een hoge mate van inconsistentie (niet-overlappende betrouwbaarheidsintervallen) en imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval omsluit de MCID).

Zelfmanagement versus alleen informatieverstrekking

Middellange termijn effecten

Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

Geen van de meta-analyses toonden een klinisch relevant of statistisch significant verschil in gewrichtspijn of fysiek functioneren aan tussen de deelnemers van een zelfmanagementprogramma of deelnemers die alleen informatie kregen verstrekt (SMD's -0,07 en -0,09, respectievelijk) (Figuur 6 en 7).



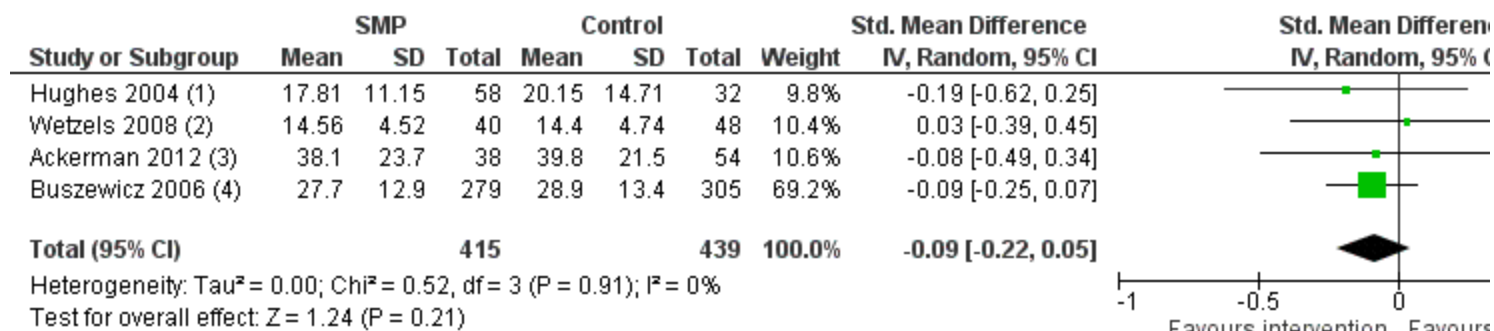
Footnotes

(1) WOMAC subscale pain (intermediate term)

(2) WOMAC subscale pain on a VAS (intermediate term)

(3) WOMAC subscale pain (intermediate term)

Figuur 6. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus alleen informatie (control). Uitkomstmaat: pijn (middellange en lange termijn)



Footnotes

(1) WOMAC subscale function (12 months)

(2) Dutch AIMS-SF subscale function (6 months)

(3) WOMAC subscale function on a VAS (12 months)

(4) WOMAC subscale function (12 months)

Figuur 7. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus alleen informatie (control). Uitkomstmaat: patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (middellange en lange termijn)

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Voor geen van de overige uitkomstmaten werd een statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen en de geschatte effectmaten waren klein (klinisch niet relevant) en varieerden van SMD -0,06 tot 0,14. Er waren geen gegevens beschikbaar over het aantal responders (op basis van de OARS criteria) in beide groepen.

Langetermijn effecten

In geen van de studies werden patiënten langer dan een jaar gevolgd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op resultaten uit RCT's en start derhalve hoog. Voor uitkomstmaten pijn, fysiek functioneren, patient's global assessment en kwaliteit van leven werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'redelijk'. De reden om de bewijskracht af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies (zoals het ontbreken van blinding van de patiënten, inadequate randomisatie methode, of gebreken in het maskeren van de randomisatie).

Voor de uitkomstmaten participatie en zorggebruik werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'laag'. De reden om de bewijskracht twee niveaus af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies en imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen omsluiten de MCID).

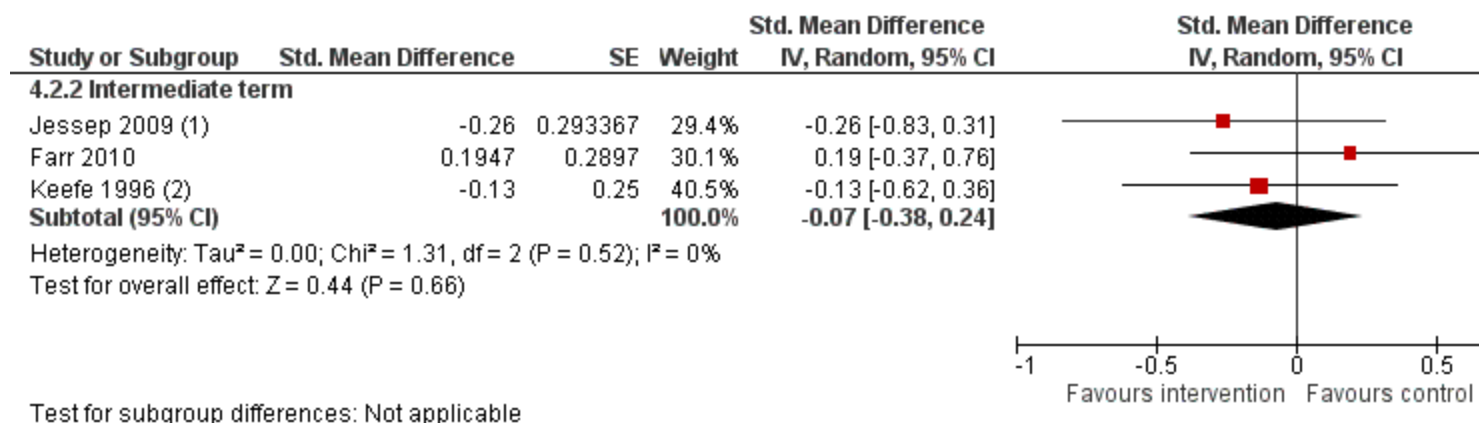
Voor de uitkomstmaat withdrawal from trial werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'laag': één niveau vanwege methodologische beperkingen van de studies en één niveau vanwege substantiële inconsistentie ($I^2 = 86\%$; niet-overlappende betrouwbaarheidsintervallen en zowel significant positieve als negatieve verschillen).

Zelfmanagement versus een alternatieve interventie niet gericht op zelfmanagement

Middellange termijn effecten

Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

Zelfmanagementprogramma's resulteerden in kleine en statistisch niet significante effecten ten opzichte van een alternatieve interventie zonder zelfmanagement component (beweegprogramma/ fysiotherapie) wat betreft pijn en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (Figuur 8 en 9). De geschatte SMD's bedroegen -0,07 en -0,18, respectievelijk en de betrouwbaarheidsintervallen omsluiten de MCID.



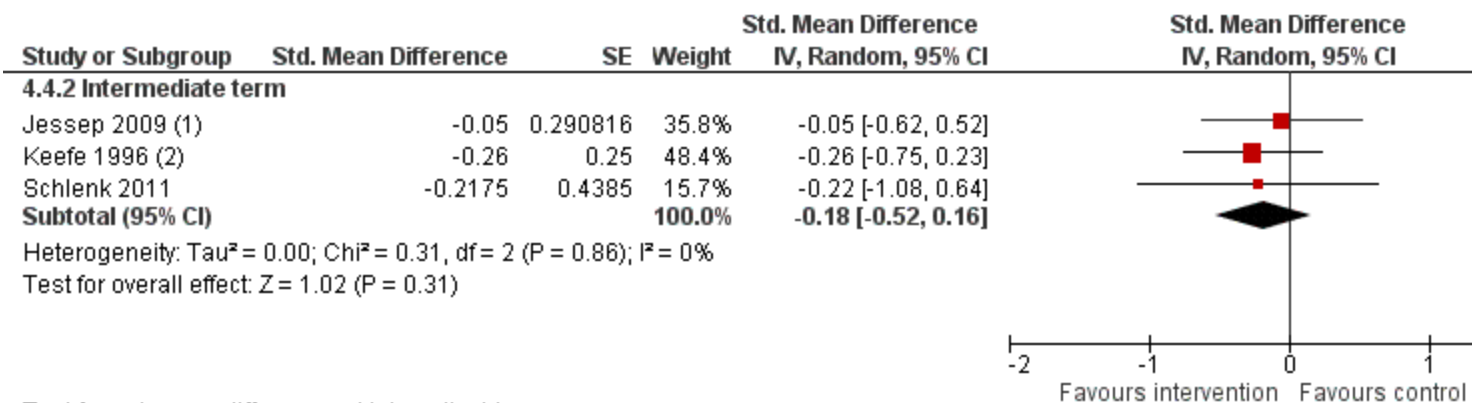
Test for subgroup differences: Not applicable

Footnotes

(1) WOMAC subscale pain

(2) Combined groups; AIMS subscale pain

Figuur 8. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus een alternatieve interventie (control). Uitkomstmaat: pijn (middellange en lange termijn)



Footnotes

(1) WOMAC subscale function

(2) Combined groups; AIMS subscale physical disability

Figuur 9. Vergelijking zelfmanagementprogramma (intervention) versus een alternatieve interventie (control). Uitkomstmaat: patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (middellange en lange termijn)

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Zelfmanagementprogramma's resulteerden niet in een statistisch significant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van een alternatieve interventie zonder zelfmanagement component. De geschatte effectmaat was bovendien klein (SMD 0,01, 95% BI -0,28 tot 0,26). De mate waarin deelnemers zich terugtrokken uit de studies verschilde niet tussen beide groepen (RR 0,90; 95% BI 0,73 tot 1,10). Voor de volgende uitkomstmaten waren geen gegevens beschikbaar: patiënt's global assessment, responders, bijwerkingen en complicaties, de tijd tot chirurgische interventie, patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), kosten (kosteneffectiviteit) en zorggebruik.

Langetermijn effecten

Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

Er waren geen resultaten ten aanzien van gewrichtspijn of gewrichtspijn op lange termijn beschikbaar.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Cronan (1997) volgde 122 deelnemers drie jaar lang, vergelijkt een zelfmanagementprogramma met een programma voor sociale ondersteuning, en analyseerde de kwaliteit van leven van de deelnemers. Er bleek geen statistisch significant klinisch relevant verschil tussen beide groepen (SMD: -0,23, 95% BI -0,55 tot 0,10). Voor de overige uitkomstmaten waren geen resultaten beschikbaar.

Bewijskracht van de literatuur

Middellange termijn. De bewijskracht is gebaseerd op resultaten uit RCT's en start derhalve hoog. Voor alle uitkomstmaten werd de bewijskracht van de RCT's afgewaardeerd tot 'laag'. De reden om de bewijskracht twee niveaus af te waarderen waren methodologische beperkingen van de studies en imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen omsluiten de MCID).

Lange termijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaat Kwaliteit van leven werd afgewaardeerd tot 'zeer laag' vanwege methodologische beperkingen (een niveau) en ernstige imprecisie (enkele studie, betrouwbaarheidsinterval omsluit de MCID en het nuleffect; verlaging met twee *niveaus*).

Alle vergelijkingen

Kanttekening met betrekking tot de bewijskracht van de literatuur over zelfmanagementprogramma's

Er is weinig bewijs voor een klinisch relevant effect van zelfmanagementprogramma's. Kroon (2014) zette uiteen dat, ondanks het afwaarderen van de bewijskracht, het onduidelijk is of aanvullende, goed opgezette studies deze conclusie ten aanzien van zelfmanagementprogramma's in belangrijke mate zouden veranderen. Door de afwezigheid van blinding van de interventie en de waarschijnlijk ontoereikende aandacht-controle in de nu beschikbare studies (de huidige literatuursamenvatting), bestaat er een grote kans dat deelnemers aan de zelfmanagementprogramma's gunstiger rapporteerden over de effecten op onder andere gewrichtspijn en fysiek functioneren, dan deelnemers in de controlegroepen. De bias in de huidige literatuuranalyse is hoogstwaarschijnlijk ten gunste van het effect van de zelfmanagementprogramma's, en de kleine effecten die zijn gevonden verdwijnen mogelijk geheel wanneer bias zou worden weggenomen. Voor de uitkomstmaten waar op dit moment sprake is van een klein effect, is er mogelijk in werkelijkheid sprake van 'geen effect'. Echter hierbij moet worden opgemerkt dat afwezigheid van blinding inherent is aan dit type niet-farmacologische onderzoek waarbij het niet mogelijk is om de health professionals die de zorg verlenen te blinderen als ook de patiënten die de zorg ontvangen. Er zijn klinische studies die hebben geprobeerd dit te ondervangen door de uitkomsten te laten beoordelen door effectbeoordelaars die geblindeerd zijn. Tot slot over ontoereikende aandacht-controle. Aandacht kan ook worden beschouwd als een onderdeel van de behandeling, en kan bijdragen aan het therapeutisch effect van zelfmanagementprogramma's. Echter de vergelijkingen met andere interventies waarin ook extra aandacht wordt gegeven, zoals informatieverstrekking, laten zien dat het zelfmanagementprogramma geen aanvullend voordeel lijkt te geven (GRADE: redelijk op de cruciale uitkomstmaten pijn en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren).

Duiding effect op cruciale uitkomstmaten op middellange termijn

Zelfmanagementtraining resulteerde in een verbetering op de cruciale uitkomstmaat 'patiëntgerapporteerde gewrichtspijn' in vergelijking met het effect van vergelijkbare aandacht en gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst. Ten opzichte van gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst, resulteerde zelfmanagementtraining eveneens in een kleine verbetering van 'patiëntgerapporteerd fysiek functioneren'. De klinische relevantie van bovengenoemde kleine verschillen is twijfelachtig: in het gunstigste geval overlapt de effectschatting (95% BI) met het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID), maar in alle gevallen ligt het gemiddelde effect (puntschatter) duidelijk onder de MCID. Daarnaast lijken zelfmanagementprogramma's niet of nauwelijks te resulteren in pijnreductie of verbetering van fysiek functioneren in vergelijking tot bijvoorbeeld informatieverstrekking.

Eenzijds bestaat er dus op basis van wetenschappelijke literatuur een aanzienlijke mate van onzekerheid over de effecten van zelfmanagementtraining en zijn er niet meer dan aanwijzingen voor een mogelijke (kleine) meerwaarde. Anderzijds kan wel worden opgemerkt dat zelfmanagementtraining vrijwel zeker niet tot relevante bijwerkingen of complicaties leidt bij patiënten met heup- of knieartrose (Kroon 2014). Bij het bepalen van de aanbeveling moet de kans op een (klein) positief effect van zelfmanagementtraining worden gewogen in relatie

tot eventuele risico's, kosten, de mogelijke impact op sociaaleconomische gezondheidsverschillen en aanvullende overwegingen zoals de noodzaak van het verstrekken van patiënteninformatie en het bevorderen van *patient empowerment* (zie het tabblad Overwegingen).

Tabel 2. Gestandaardiseerde effectmaten (95% BI) met minimaal een 'lage' GRADE beoordeling voor middellange termijn (6 tot en met 12 maanden na de interventie) effecten van zelfmanagementprogramma's voor patiënten met heup en/of knieartrose (per uitkomstmaat en voor verschillende vergelijkingen)

Uitkomstmaat	Zelfmanagement versus aandacht-controle	Zelfmanagement versus gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst	Zelfmanagement versus alleen informatie	Zelfmanagement versus een alternatieve interventie niet gericht op zelfmanagement*
Pijn (SMD) (lager is beter)	-0,26 (-0,44; -0,09) (LAAG)	-0,12 (-0,25; 0,00) (REDELIJK)	-0,07 (-0,21; 0,08) (REDELIJK)	-0,07 (-0,38; 0,24) (LAAG)
Patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (SMD) (lager is beter)	-0,19 (-0,50; 0,11) (LAAG)	-0,15 (-0,23; -0,06) (REDELIJK)	-0,09 (-0,22; 0,05) (REDELIJK)	-0,18 (-0,52; 0,16) (LAAG)
Patient's global assessment (SMD) (lager is beter)	-0,14 (-0,54; 0,26) (LAAG)	-0,25 (-0,41; -0,08) (LAAG)	-0,06 (-0,28; 0,16) (REDELIJK)	Geen resultaten
Kwaliteit van leven (SMD) (hoger is beter)	-0,01 (-0,03; 0,01) (LAAG)	-0,02 (-0,17; 0,12) (REDELIJK)	-0,01 (-0,28; 0,26) (REDELIJK)	-0,01 (-0,28; 0,26) (LAAG)
Withdrawal from trial (RR)	1,10 (0,70; 1,74) (LAAG)	0,88 (0,72; 1,08) (LAAG)	1,42 (0,71; 2,81) (LAAG)	0,90 (0,73; 1,10) (LAAG)
Participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding) (SMD) (lager is beter)	Geen resultaten	-0,14 (-0,35; 0,06) (REDELIJK)	-0,02 (-0,39; 0,35) (LAAG)	Geen resultaten
Zorggebruik (SMD) (hoger is beter)	Geen resultaten	0,12 (-0,19; 0,43) (LAAG)	0,14 (-0,13; 0,41) (LAAG)	Geen resultaten

* Alternatieve interventies, bijvoorbeeld een beweegprogramma en dieet. Statistisch significante resultaten ($p < 0,05$) zijn vet gedrukt

Tabel 3. Gestandaardiseerde effectmaten (95% BI) en GRADE beoordeling voor lange termijn effecten van zelfmanagementprogramma's voor patiënten met heup en/of knieartrose (per uitkomstmaat en voor verschillende vergelijkingen)

Uitkomstmaat	Zelfmanagement versus aandacht-controle	Zelfmanagement versus gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst	Zelfmanagement versus alleen informatie	Zelfmanagement versus een alternatieve interventie niet gericht op zelfmanagement*
Pijn (SMD) (lager is beter)	Geen resultaten	-0,50 (-1,13; 0,12) (ZEER LAAG)	Geen resultaten	Geen resultaten
Patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (SMD) (lager is beter)	Geen resultaten	-0,63 (-1,53; 0,27) (ZEER LAAG)	Geen resultaten	Geen resultaten
Patient's global assessment (SMD) (lager is beter)	Geen resultaten	Geen resultaten	Geen resultaten	Geen resultaten
Kwaliteit van leven (SMD) (hoger is beter)	Geen resultaten	0,01 (-0,29; 0,31) (ZEER LAAG)	Geen resultaten	-0,23 (-0,55; 0,10) (ZEER LAAG)
Participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding) (SMD) (lager is beter)	Geen resultaten	Geen resultaten	Geen resultaten	Geen resultaten

* Alternatieve interventies, bijvoorbeeld een beweegprogramma en dieet. Statistisch significante resultaten ($p < 0,05$) zijn vet gedrukt

Deelvraag 2. Wat is de effectiviteit van bewust gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht/obesitas bij het verminderen van artroseklachten?

Beschrijving studies

Er werden geen studies gevonden naar de effecten van een dieetinterventie op klachten als gevolg van symptomatische heupartrose. Vier studies analyseren de effecten van een dieetinterventie bij personen met symptomatische knieartrose (Messier 2004, 2013; Miller 2006; Christensen 2005). Twee studies (Messier 2004; Miller 2006) vergelijken een dieetinterventie (al dan niet gecombineerd met een beweegprogramma) met leefstijladviezen. De studie van Messier (2013) vergelijkt een dieetinterventie (al dan niet gecombineerd met een beweegprogramma) met een beweegprogramma. Christensen (2005) vergelijkt tenslotte een streng afvaldieet met een minder streng ('conventioneel') afvaldieet. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden naar het effect van bariatrische chirurgie op verminderen van artroseklachten. De lengte van follow-up varieert van 2 maanden (Christensen 2005) tot 6 maanden (Miller 2006) of 18 maanden (Messier 2004, 2013). De studies zijn van redelijke methodologische kwaliteit, maar door het ontbreken van blinding bestaat er een aanzienlijk risico op bias.

De dieetinterventies verschillen tussen de studies. In Messier (2004) is de milde dieetinterventie gericht op het veranderen van eetgewoonten en daardoor verminderen van calorie-inname door middel van leefstijladviezen en intensieve begeleiding, met als doel 5% gewichtsverlies in 18 maanden. Miller (2006) maakt gebruik van een afvaldieet waarbij de calorie-inname van de deelnemers werd beperkt op basis van een individuele schatting van het energieverbruik, zodat een energietekort van ongeveer 1000 kcal/dag (4,2 MJ/dag) optrad, met als doel

10% gewichtsverlies in 6 maanden. De minimum dagelijkse energie-inname bedroeg 1100 kcal bij vrouwen en 1200 kcal bij mannen (respectievelijk 4,2 MJ en 5 MJ per dag). Messier (2013) hanteert een startdieet vergelijkbaar met Miller (2006) met initieel energietekort van ongeveer 1000 kcal/dag, waarbij het doel was om 10% gewichtsverlies te bereiken in 18 maanden. Tenslotte vergelijkt Christensen (2005) een streng afvaldieet met een energie-inname van slechts 810 kcal/dag (3,4 MJ/dag) met een conventioneel afvaldieet met een energie-inname van 1200 kcal/dag (controlegroep; 5 MJ/dag). Dit laatste afvaldieet in de controlegroep komt min of meer overeen met het afvaldieet in de interventiegroepen bij Miller (2006) en Messier (2013). Vanwege de grote klinische heterogeniteit (verschillende interventies, controles, lengte van follow-up) is pooling van de onderzoeksresultaten niet verantwoord. Daarom worden hieronder kort de belangrijkste karakteristieken en resultaten besproken per individuele studie.

Resultaten

Gewrichtspijn en fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten)

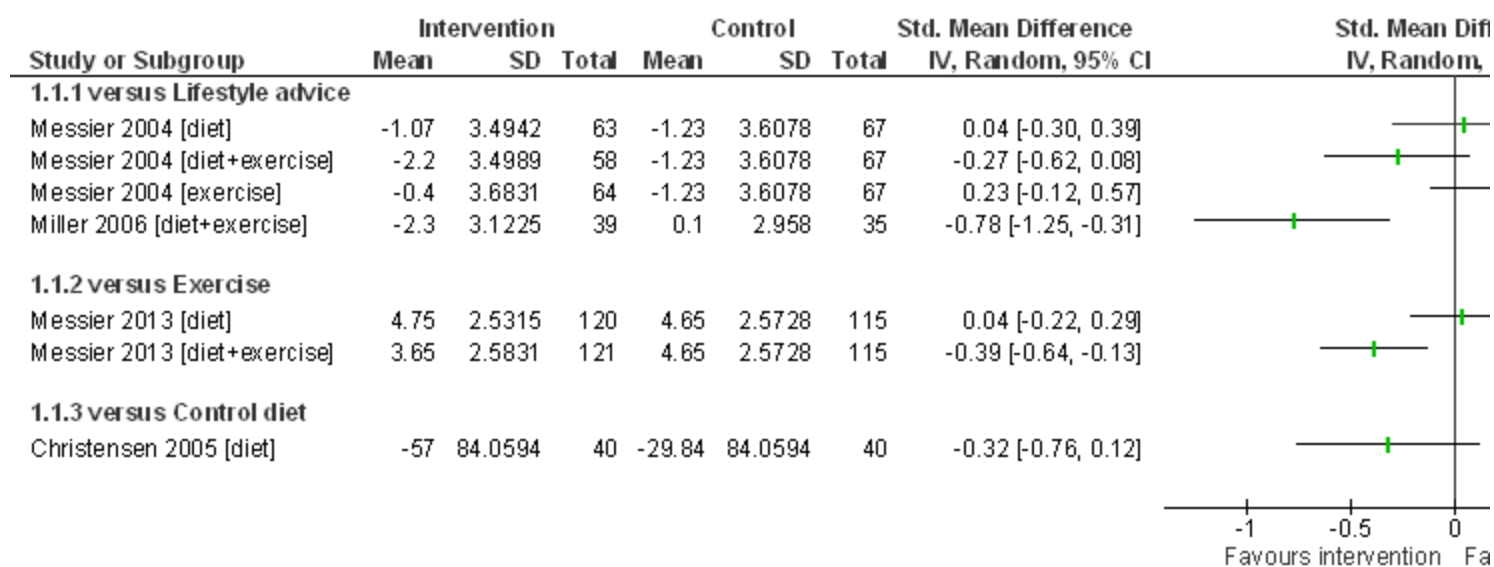
Messier (2004) randomiseert 316 deelnemers (72% vrouw) met overgewicht of obesitas (gemiddeld lichaamsgewicht 96 kg, gemiddelde BMI 34,4 kg/m² en leeftijd 69 jaar) en symptomatische knieartrose naar een mild afvaldieet met als doel 5% gewichtsverlies (n=82), het milde afvaldieet in combinatie met een beweegprogramma (trainingssessies van één uur, drie dagen per week; n=76), alleen het beweegprogramma (n=80), of leefstijladviezen (controlegroep; n=78). Tijdens 18 maanden follow-up bedroeg het gewichtsverlies gemiddeld respectievelijk 4,9% (mild afvaldieet), 5,7% (mild afvaldieet en bewegen), 3,7% (alleen bewegen), en 1,2% (controlegroep). Er werd een vergelijkbaar gewichtsverlies bereikt in de afvaldieetgroep en de afvaldieet/bewegen-groep maar alleen de combinatie van (mild) afvaldieet met een beweegprogramma resulteert in een gemiddeld grotere pijnreductie dan de controle-interventie (Figuur 5a): gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD) -0,27 (95%BI= (-0,62; 0,08)). De effectgrootte overlapt met de grens voor klinische relevantie (0,37 SD) maar is na correctie voor verschillen op baseline statistisch niet significant. Eenzelfde resultaat werd bereikt bij analyse van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (WOMAC functie; Figuur 5b): SMD= -0,19 (95%BI= (-0,55; 0,16)), eveneens statistisch niet significant.

Miller (2006) randomiseert 87 personen (62% vrouw) met overgewicht of obesitas (gemiddeld lichaamsgewicht 98 kg, gemiddelde BMI 34,6 kg/m² en leeftijd 69,5 jaar) en symptomatische knieartrose naar een interventiegroep waarin een afvaldieet met als doel 10% gewichtsverlies wordt gecombineerd met een beweegprogramma (n=44), en een controlegroep waarin leefstijladviezen worden gegeven gericht op gewichtsbehoud (controlegroep; n=45). Tijdens 6 maanden follow-up bedroeg het gewichtsverlies gemiddeld 8,7% in de interventiegroep (afvaldieet en bewegen) en 0% in de controlegroep (leefstijladviezen). Het afvaldieet in combinatie met een beweegprogramma resulteert in een statistisch significant grotere pijnreductie, en een statistisch significant grotere verbetering in fysiek functioneren: respectievelijk SMD = -0,78 (95%BI= (-1,25; -0,31)), en -0,64 (95%BI= (-1,11; -0,18)). Voor beide uitkomstmaten liggen de puntschattingen duidelijk boven de grens voor klinische relevantie (0,37 SD), maar overlapt de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) wel met de grens voor klinische relevantie.

Messier (2013) randomiseert 454 deelnemers (72% vrouw) met overgewicht of obesitas (gemiddeld lichaamsgewicht 93 kg, gemiddelde BMI 33,6 kg/m² en leeftijd 66 jaar) en symptomatische knieartrose naar een afvaldieet met als doel tenminste 10% gewichtsverlies (n=152), het afvaldieet in combinatie met een

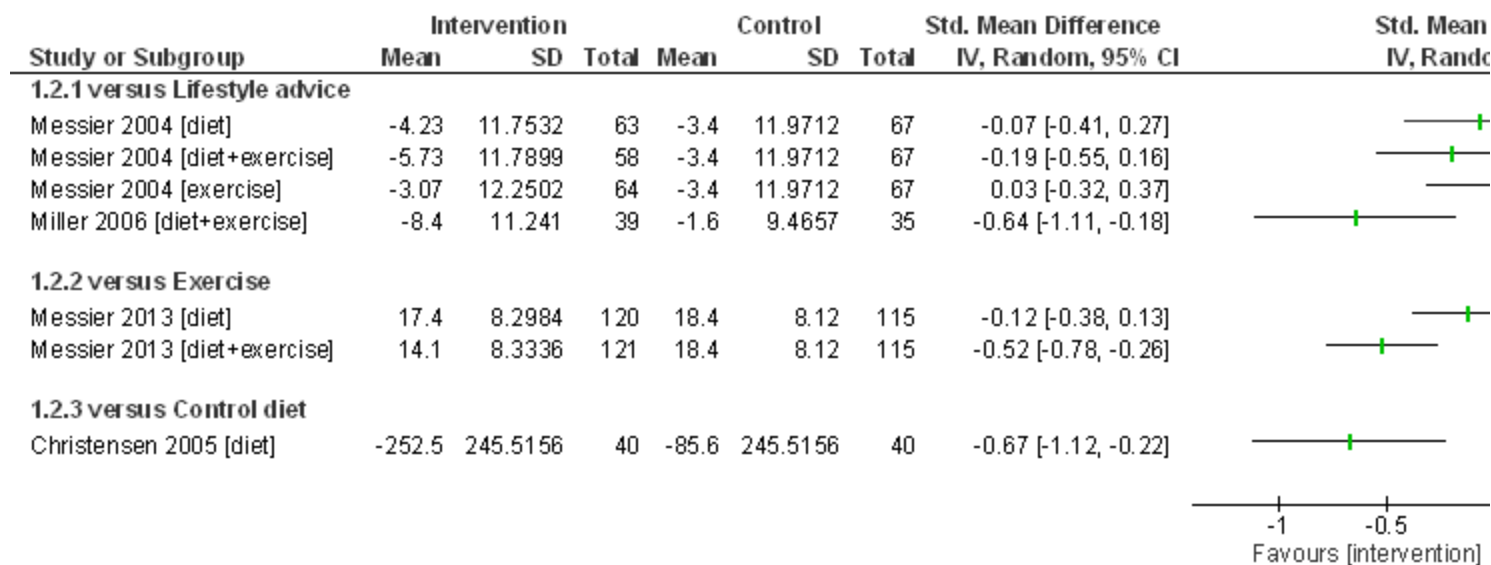
beweegprogramma (n=152), of alleen het beweegprogramma (controlegroep; n=150). Tijdens 18 maanden follow-up bedroeg het gewichtsverlies gemiddeld respectievelijk 9,6% (afvaldieet), 11,4% (afvaldieet en bewegen), en 2,0% (alleen bewegen). Het afvaldieet leidt niet tot een klinisch relevant grotere pijnreductie of verbetering in fysiek functioneren dan de bewegingsinterventie, en de kleine verschillen in effectiviteit zijn statistisch niet significant (Figuur 5a en 5b). Ondanks dat er een vergelijkbaar gewichtsverlies werd bereikt in de afvaldieetgroep en de afvaldieet/bewegen-groep resulteert de combinatie van een afvaldieet met een beweegprogramma wel in een statistisch significant grotere pijnreductie, en een statistisch significant grotere verbetering in fysiek functioneren, in vergelijking met alleen bewegen: respectievelijk SMD = -0,39 (95%BI= (-0,64; -0,13)), en -0,52 (95%BI= (-0,78; -0,26)). Voor beide uitkomstmaten liggen de puntschattingen boven de grens voor klinische relevantie (0,37 SD), maar overlapt de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) wel met de grens voor klinische relevantie.

Christensen (2005) randomiseert 80 deelnemers (89% vrouw) met overgewicht of obesitas (gemiddeld lichaamsgewicht 96,8 kg, gemiddelde BMI 35,9 kg/m² en leeftijd 63 jaar) en symptomatische knieartrose naar een streng afvaldieet (3,4 MJ/dag; n=40), en een 'conventioneel' afvaldieet (5 MJ/dag; controlegroep; n=40). Tijdens een relatief korte follow-up van 2 maanden bedroeg het gewichtsverlies gemiddeld 11,1% (streng afvaldieet) en 4,3% (conventioneel afvaldieet), en daarmee was er sprake van een aanzienlijk grotere gewichtsreductie in de interventiegroep. Het strenge afvaldieet resulteert in een gemiddeld grotere pijnreductie dan de controle-interventie (Figuur 10): SMD= -0,32 (95%BI= (-0,76; 0,12)). De effectgrootte overlapt met de grens voor klinische relevantie (0,37 SD) maar is statistisch niet significant. De effecten op fysiek functioneren zijn klinisch relevant en statistisch significant in het voordeel van de strenge dieetinterventie: SMD= -0,67 (95%BI= (-1,12; -0,21)). De puntschatting ligt duidelijk boven de grens voor klinische relevantie (0,37 SD) maar de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) overlapt met de grens voor klinische relevantie. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het feit dat alleen personen die hoog gemotiveerd waren voor deelname aan het afvalprogramma werden geïncludeerd, dat het strenge afvaldieet een dieet met bijzonder lage energie-inhoud betreft (3,4 MJ/dag) en dat de lengte van de follow-up beperkt was tot slechts twee maanden.



Figuur 10. Forest plot van het effect van gewichtsinterventies bij knieartrose op gewrichtspijn in vergelijking met een controle-interventie. Gewichtsinterventies bestonden uit dieet of dieet in

combinatie met bewegen, in een RCT (Messier 2004) kreeg een deel van de patiënten alleen een bewegingsinterventie. De controle-interventie bestond uit leefstijladvies (Miller 2006; Messier 2004), een beweegprogramma (Messier 2013) of een minder streng dieet (Christensen 2005). Uitkomstmaat: reductie in WOMAC pijn ten opzichte van baseline, gemeten na zes maanden (Miller 2006), achttien maanden (Messier 2004, 2013) of twee maanden (Christensen 2005). Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD).



Figuur 11. Forest plot van het effect van gewichtsinterventies bij knieartrose op patiëntgerapporteerd fysiek functioneren in vergelijking met een controle-interventie.

Gewichtsinterventies bestonden uit dieet of dieet in combinatie met bewegen, in een RCT (Messier 2004) kreeg een deel van de patiënten alleen een bewegingsinterventie. De controle-interventie bestond uit leefstijladvies (Miller 2006; Messier 2004), een beweegprogramma (Messier 2013) of een minder streng dieet (Christensen 2005). Uitkomstmaat: WOMAC functie, gemeten na zes maanden (Miller 2006), achttien maanden (Messier 2004, 2013) of twee maanden (Christensen 2005). Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD).

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Messier (2004; 2013) rapporteert de compliantie van de deelnemers: 73% (leefstijladviezen), 72% (dieet), 60% (beweegprogramma), en 64% (dieet en beweegprogramma; gemiddeld over beide interventies) in Messier (2004), en 73% (leefstijladviezen), 61% (dieet), 54% (beweegprogramma), en 63%/58% (dieet/beweegprogramma) in Messier (2013). Messier (2013) rapporteert ook effecten op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (SF-36) en vindt alleen voor de combinatie van een afvaldieet met een beweegprogramma een klein maar wel statistisch significant voordeel op de fysieke subschaal van de SF-36 ten opzichte van de controle-interventie (alleen beweegprogramma): gemiddeld groepsverschil (mean difference, MD) -2,8 (95%BI= (-4,8; -0,9)). Er worden kleine en niet statistisch significante verschillen waargenomen op de mentale subschaal van de SF-36. Miller (2006) en Christensen (2005) rapporteren de effecten op gewrichtsstijfheid (WOMAC stijfheid) en beide vinden een gering en statistisch niet significant verschil in het voordeel van de dieetinterventie.

Adverse events (bijwerkingen en complicaties) worden gemeld in drie studies: een ernstige adverse event in de vorm van een schedelfractuur (Messier 2004) en een drietal niet ernstige adverse events (kneuzingen; Messier 2013) door struikelen van deelnemers tijdens oefentherapie, terwijl Miller (2006) rapporteert dat er geen ernstige adverse events waren. Geen van de studies rapporteerde over andere belangrijke uitkomstmaten (patiënttevredenheid, participatie, tijd tot chirurgische interventie, kosten of zorggebruik).

Samenvattend zijn er aanwijzingen dat de afzonderlijke interventies, een afvaldieet of beweegprogramma of leefstijladvies, vergelijkbare effecten hebben op pijn en fysiek functioneren bij symptomatische knieartrose. De combinatie van een afvaldieet met een beweegprogramma lijkt daarentegen een klinisch relevant voordeel te bieden op pijn en fysiek functioneren in vergelijking met de afzonderlijke interventies. Tenslotte is er een aanwijzing, op basis van een enkele studie met korte follow-up (Christensen 2005), dat een streng dieet (dagelijkse energie-inname van 3,4 MJ/dag) mogelijk tot een grotere pijnreductie en grotere verbetering van fysiek functioneren leidt dan een conventioneel afvaldieet (5 MJ/dag).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op resultaten uit RCT's en start derhalve hoog. Voor vrijwel alle vergelijkingen (dieet versus leefstijladvies, dieet versus beweegprogramma, dieet/beweegprogramma versus beweegprogramma, streng dieet versus minder streng dieet) is een enkele studie beschikbaar, alleen voor de vergelijking tussen dieet/beweegprogramma en leefstijladvies zijn twee studies geïncludeerd. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten gewrichtspijn en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren is overal verlaagd met twee niveaus naar laag vanwege imprecisie en methodologische beperkingen. Naast het geringe aantal studies per vergelijking, overlappen in alle gevallen de effectschattingen met de grens voor klinische relevantie, en kennen alle studies methodologische beperkingen met name door het ontbreken van blinding.

Zoeken en selecteren

Om de deelvragen 1 en 2 te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een zelfmanagementprogramma in vergelijking met standaard zorg of interventies zonder zelfmanagement component bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup en/of knie in de eerste of tweede lijn?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van bewust afvallen alléén in vergelijking met standaard zorg of andere interventies (waarbij afvallen geen primair doel is) bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup en/of knie in de eerste of tweede lijn?

Voor deelvraag-3 is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, deze deelvraag wordt beantwoord op basis van de literatuuranalyse bij deelvragen 1 en 2, en aanvullende overwegingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiëntgerapporteerd gewrichtspijn (NRS, VAS; pijnschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC kneescore, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford

Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (op basis van patiëntgerapporteerde uitkomstmaten) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van respondercriteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, functie en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik.

De werkgroep definieerde voor deelvraag 1 niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde, waar mogelijk, de in de Cochrane Review van Kroon (2014) gebruikte definities.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

Op basis van een analyse van de minimaal klinisch relevante verschillen (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose') heeft de werkgroep besloten een MCID (minimal clinically important difference) te hanteren van 0,37 SD (standaarddeviaties) voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, overeenkomend met 7 tot 8 punten op een 0 tot 100 meetschaal. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Bij aanvang van de richtlijnontwikkeling is een oriënterende zoekactie uitgevoerd naar systematische reviews en richtlijnen met betrekking tot conservatieve behandeling van artrose aan heup of knie (zie werkwijze onder het tabblad verantwoording). Deze oriënterende zoekactie leverde een recente Cochrane systematische review op, die de effecten van zelfmanagementprogramma's voor behandeling van artrose analyseerde en de literatuur dekte tot begin 2013 (Kroon 2014). Voor deelvraag 1 is derhalve in de databases Medline (via OVID) en Cinahl (via) op 13 juli 2016 met relevante zoektermen *aanvullend* gezocht vanaf het jaar 2013 naar (systematische reviews van) gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van zelfmanagementprogramma's bij behandeling van mensen met heup- of knieartrose. Kroon (2014) includeerde studies waarin de patiëntenpopulatie bestond uit 'mensen gediagnosticeerd met artrose' (osteoartritis) en niet enkel uit 'mensen gediagnosticeerd met knie- of heupartrose'. De aanvullende zoekactie werd beperkt tot mensen gediagnosticeerd met knie- of heupartrose. Voor deelvraag-2 is een aparte zoekactie uitgevoerd op 24 augustus 2017 waarin zonder beperking op publicatiedatum is gezocht naar (systematische reviews van) origineel onderzoek naar de waarde van bewust gewichtsverlies ter vermindering van artroseklachten bij patiënten met overgewicht/obesitas en heup- of knieartrose. De zoekverantwoordingen zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

Voor deelvraag-1 (zelfmanagement) werden studies geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Inclusiecriteria:

- De patiëntenpopulatie bestaat volledig uit volwassen patiënten die zich melden met klachten als gevolg van artrose aan heup en/of knie in de eerste of tweede lijn;
- De interventie is een zelfmanagementprogramma, gedefinieerd als volgt in analogie met Kroon (2014): "a package of interventions specifically targeted at patient education and behaviour modification, designed to encourage people with chronic disease to take an active self-management role to supplement medical

care and improve outcomes.” Studies die zelfmanagement interventies beschrijven, maar waarbij de interventies niet werden aangeboden volgens een gestructureerd format, werden geëxcludeerd;

- De controlegroep ontvangt alleen informatie, gebruikelijke zorg of een andere interventie (geen zelfmanagementprogramma), staat op een wachtlijst, of ontvangt geen enkele interventie in analogie met Kroon (2014);
- De studie betreft een systematisch literatuuronderzoek of RCT.

Exclusiecriteria:

- De interventie focust enkel op fysieke training (in analogie met Kroon 2014).

Van de volgende studies die Kroon (2014) includeerde was het onduidelijk of de studiepopulatie knie- of heupartrose had of was het duidelijk dat er ook patiënten met andere artrose diagnoses geïnccludeerd waren: Blixen (2004), Calfas (1992), Hansson (2010), Heuts (2005) en Lorig (2008). Deze studies werden geëxcludeerd omdat zij niet voldeden aan de selectiecriteria.

Kroon (2014) vond na de afronding van hun meta-analyses nog acht studies die in aanmerking kwamen voor selectie in hun review. Vijf van deze studies voldeden aan de selectiecriteria van de werkgroep en deze werden geïnccludeerd (Coleman, 2012; Hurley, 2012; Schlenk, 2011; Somers, 2012; Kao, 2012). De literatuurzoekactie om de review van Kroon (2014) aan te vullen, leverde 177 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 8 primaire studies definitief geselecteerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Samengevat: de literatuuranalyse voor deelvraag-1 is gebaseerd op de studies in de meta-analyse van Kroon (2014) waarin de studiepopulatie voldeed aan de selectiecriteria van de werkgroep, aangevuld met 13 recente studies. Voor de studiekenmerken en resultaten, en beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) van de studies geïnccludeerd in de SR van Kroon (2014) wordt verwezen naar het bewuste systematische review. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten van de 13 aanvullende studies zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

In analogie met Kroon (2014) zijn de uitkomsten als volgt ingedeeld:

- Directe effecten (*'immediate effects'*, gemeten tot zes weken na de start van de interventie);
- Middellange termijn effecten (*'intermediate effects'*, gemeten tot en met één jaar na de interventie);
- Langetermijn effecten (*'longer-term effects'*, gemeten na langer dan één jaar na de interventie).

In onderstaande literatuursamenvatting worden de effecten op middellange en lange termijn beschreven. Effecten tot zes weken na de interventie (directe effecten) werden door de werkgroep als minder relevant beoordeeld en daarom hier buiten beschouwing gelaten.

De zoekactie voor deelvraag 2 leverde in totaal 389 referenties op: 80 SR's en 309 RCT's. Voor deze deelvraag werden studies geselecteerd op grond van de volgende inclusiecriteria:

- De patiëntenpopulatie bestaat volledig uit volwassen patiënten die zich melden met klachten als gevolg

- van artrose aan heup en/of knie in de eerste of tweede lijn;
- De interventie heeft als primair doel gewichtsverlies;
- De controlegroep ontvangt geen interventie (standaard zorg, wachtlijst) of een andere interventie die niet (of minder) is gericht op gewichtsverlies;
- De studie betreft een systematisch literatuuronderzoek of RCT.

Na een voorselectie op titel en abstract werd van 19 studies de volledige tekst bekeken. Uiteindelijk bleken 4 studies te voldoen aan de inclusiecriteria en deze zijn geïnccludeerd in de literatuuranalyse.

Overwegingen

De uitgangsvraag omvat drie deelvragen die betrekking hebben op respectievelijk de effectiviteit van speciale zelfmanagementprogramma's, de effectiviteit van bewust gewichtsverlies bij personen met overgewicht, en de rol van informatieverstrekking en educatie. In onderstaande tekst worden de overwegingen bij de drie deelvragen gecombineerd om zo de hoofdvraag te kunnen beantwoorden: Welke adviezen en informatie (patiënteneducatie en -informatie) moeten aan patiënten met artrose worden verstrekt (onder andere met betrekking tot leefstijl, werk- en sportbelasting)?

Voor en nadelen van de interventie en kwaliteit van het bewijs

Zelfmanagementprogramma's zijn complex en omvatten vele verschillende interventies. Ze zijn bedoeld om de patiënt te ondersteunen en hen een actieve attitude ten aanzien van hun ziekte aan te leren. Een belangrijk onderdeel is informatie, om kennis over artrose te verbeteren, en educatie. Daarnaast bestaan ze meestal uit interventies gericht op gedragsverandering. Er worden vele verschillende zelfmanagementprogramma's aangeboden. En de onderzoeken betreffen derhalve ook vele verschillende programma's, waarvan de meeste zich richten op patiënten met knieartrose. Uit de literatuuranalyse komt naar voren dat er redelijk bewijs is (GRADE gradering: redelijk) dat zelfmanagementprogramma's op middellange termijn niet of nauwelijks resulteren in pijnreductie in vergelijking tot gebruikelijke zorg, geen interventie of wachtlijst, of alternatieve interventies niet gericht op zelfmanagement. Er is wel sprake van enige verbetering van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren, maar het gaat om een klein, klinisch niet relevant, verschil ten opzichte van gebruikelijke zorg. Er zijn geen klinisch relevante voordelen aangetoond op kwaliteit van leven en in de algemene verbetering van de patiënt (patient global assessment). Andere belangrijke uitkomsten zijn niet onderzocht, zoals patiënttevredenheid en participatie. Over bijwerkingen is er in de studies niet tot onvoldoende gerapporteerd. Belangrijk zijn verder de resultaten uit de vergelijking van zelfmanagementprogramma's met informatieverstrekking, omdat informatieverstrekking onderdeel is van optimale zorg voor artrose patiënten. Juist deze klinische studies laten geen voordeel zien van zelfmanagementprogramma's boven informatieverstrekking (GRADE gradering: redelijk).

Uit de literatuuranalyse komt naar voren dat er zwak bewijs is (GRADE gradering: laag) dat de combinatie van bewust gewichtsverlies met fysieke training bij patiënten met symptomatische knieartrose leidt tot pijnreductie en verbetering van patiëntgerapporteerd fysiek functioneren, in vergelijking met alleen fysieke training (beweegprogramma) of leefstijladviezen. Het aantal studies waarin dieet-interventies gericht op gewichtsverlies worden vergeleken met alternatieve interventies niet gericht op gewichtsverlies is beperkt en de studies kennen methodologische beperkingen, die inherent zijn aan dit type non-farmacologisch onderzoek. Bij personen met heupartrose ontbreekt dit type gerandomiseerd onderzoek geheel en is derhalve geen uitspraak mogelijk.

De effectiviteit van gewichtsverlies bij patiënten met symptomatische knieartrose wordt ondersteund door de dosis-respons relatie die wordt gezien in de klinische trials. In de studie door Christensen (Christensen 2005) wordt een groter effect gezien indien er een grotere gewichtsreductie wordt bereikt, en de klinische trials van Messier (2013) en Miller (2006) waarin een grotere gewichtsreductie wordt bereikt dan in de klinische trial van Messier (2004) laten een gunstiger effect op pijn en fysiek functioneren zien. Hiermee in overeenstemming zijn de resultaten van observationeel onderzoek (Atukorala 2016; Riddle 2013). Atukorala (2016) onderzocht 1383 patiënten met knieartrose (gemiddelde leeftijd 64 jaar en BMI 34,4 kg/m²) gedurende een gewichtsverliesprogramma van achttien weken en vond een statistisch significante dosis-respons relatie waarbij een gewichtsreductie van 7,7% (95% betrouwbaarheidsinterval van 5,2% tot 13,3%) nodig bleek om een minimale klinisch belangrijke verbetering in fysiek functioneren (9,1 punten op de WOMAC functie subschaal) te bereiken.

Er zijn geen klinische trials gedaan die hebben onderzocht of er ook een effect van gewichtsreductie is op structurele schade aan het gewricht, maar observationele studies suggereren dat overgewicht en obesitas geassocieerd zijn met radiologische achteruitgang, zowel incidentie als progressie van knieartrose (Reijman 2007; Yusuf 2011). In observationele studies wordt een verhoogd risico van overgewicht op symptomatische heupartrose gerapporteerd, echter minder duidelijk en minder sterk dan voor knieartrose (Jiang 2011; Lieveense 2002). Verder is er bewijs vanuit observationele studies dat gewichtsreductie het risico op symptomatische knieartrose kan verkleinen. Een preventieve interventiestudie liet zien dat diegenen die het lukte om aan de hand van een lifestyle programma na een jaar 5kg of 5% van hun lichaamsgewicht te reduceren ook een aanmerkelijke reductie hadden in het ontstaan van een klinische knieartrose na 6 jaar follow-up (de Vos 2017). Dit is relevant omdat patiënten met symptomatische knieartrose een verhoogd risico hebben om ook symptomatische knieartrose in de contralaterale knie te ontwikkelen (Jones 2013; Felson 1992). Tot slot heeft gewichtsverlies naast een potentieel gunstig effect op symptoom reductie bij knieartrose ook andere gunstige gezondheidseffecten, onder andere op het ontstaan en verloop van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten. Patiënten met knieartrose zijn overwegend ouderen, waarbij vaak multimorbiditeit aanwezig is.

Werk- en sportbelasting

Artrose is meestal het gevolg van een samenspel van systemische en lokale factoren. Systemische factoren (genetische factoren, leeftijd en geslacht) bepalen de individuele gevoeligheid van het gewricht voor de inwerking van lokale biomechanische factoren, met als resultaat artrose. Lokale biomechanische risicofactoren hebben betrekking op een abnormale biomechanische belasting van het gewricht bijvoorbeeld als gevolg van een afwijkende gewrichtsvorm, standafwijkingen, overgewicht, en/of abnormale belasting van het gewricht bij sport of arbeid. De meeste studies over sport in het algemeen laten een matig verhoogd risico (ongeveer verdubbeld) zien voor het ontstaan van heupartrose. Als specifieke sport kan alleen langeafstandhardlopen als een risicofactor worden aangemerkt voor het ontstaan van heupartrose. Voor andere sporten zijn geen studies voorhanden, of is het bewijs minder overtuigend zoals bij ballet en voetbal (Lieveense 2003). Ook voor knieartrose is een matig verhoogd risico gevonden door sport, vooral bij hoge intensiteit en lange duur (Bierma-Zeinstra 2007). De kans op knieartrose door overgewicht of door een knietrauma zoals voorste kruisbandruptuur of meniscusletsel is echter veel groter dan de kans op knieartrose door sport. Werkzaamheden waarbij sprake is van repeterende bewegingen en overbelasting van de gewrichten, kunnen eveneens een verhoogd risico vormen voor het ontstaan van artrose (Verbeek 2017; Seidler 2018). Voorbeelden van beroepsactiviteiten waarbij dit kan optreden zijn: knielen, tillen (vooral vanuit een stand met gebogen knieën), hurken, trappen beklimmen en over oneffen ondergrond lopen. Naar schatting dragen de

beroepswerkzaamheden bij mannen voor 15 tot 30 procent bij aan het ontstaan van knieartrose. Werknemers in de agrarische sector hebben een duidelijk hogere kans op artrose van de heupen (Lieveense 2001). Vloerenleggers en bouwvakkers hebben meer kans op knieartrose. Vrouwelijke schoonmakers hebben een verhoogde kans op zowel heup- als knieartrose (Schouten 2002; Maetzel 1997; McMillan 2005). De risicofactoren die een rol spelen bij de progressie van artrose zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als voor het ontstaan van artrose. Van veel factoren is niet bekend of en in hoeverre ze invloed hebben op het ontstaan en/of verergeren van artrose. Overgewicht, varus- en valgusstandafwijking in de knie en tekenen van ontsteking versnellen de progressie van knieartrose (Belo 2007; Bastick 2015), terwijl supero/laterale migratie van de heupkop en een atrofische botrespons de progressie van heupartrose lijkt te versnellen (Lieveense 2002).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Patiënten geven aan dat zij goede informatieverstrekking en educatie over de ziekte artrose cruciaal vinden (zie Samenvatting focusgroepen onder aanverwant). Patiënten geven zelf aan dat zij graag informatie willen over wat ze kunnen doen om de klachten te verminderen, of in ieder geval verergering te voorkomen. Daarbij worden pijn en gewrichtsstijfheid als grootste belemmeringen ervaren, die zich niet alleen afspelen op het gebied van mobiliteit, maar ook in het sociaal leven, werk en hobby's. Patiënten hebben daarbij erg de behoefte om zelf iets te kunnen doen, om zo nog enige controle over hun situatie te hebben.

Echter nu is informatieverstrekking en educatie in de Nederlandse klinische praktijk onvolledig, in zowel eerste lijn als tweede lijn. Patiënten geven aan dat de informatie vooral is gericht op (de beslissing tot) operatieve behandeling. Informatieverstrekking en educatie omtrent lifestyle interventies, waaronder gewichtsreductie, worden niet gegeven, onvoldoende onderbouwd of niet aangeboden in een voor patiënt als haalbaar ervaren vorm. Patiënten worden bijvoorbeeld niet geïnformeerd over het feit dat 10% gewichtsreductie evidente verbetering in de symptomen kan geven (zie voorgaande paragraaf), en dat dus geen normaal gewicht hoeft te worden bereikt. Ook is de informatieverstrekking en educatie niet gestandaardiseerd. Dit resulteert in grote verschillen in de informatieverstrekking en educatie tussen individuele zorgverleners vanuit de verschillende disciplines en tussen zorgverleners onderling zelfs vanuit dezelfde disciplines. Soms ervaren patiënten de informatie vanuit verschillende zorgverleners als tegenstrijdig; dit geeft verwarring en onzekerheid.

Welke informatie en kennis aan een patiënt moet worden overgedragen, wanneer en hoe vaak en op welke wijze de overdracht aan de patiënt optimaal kan verlopen is echter onvoldoende onderzocht en op dit moment onduidelijk. Wel zijn er initiatieven waarbij zorgverleners vanuit verschillende disciplines tezamen met patiënten tot aanbevelingen zijn gekomen (Fernandes 2013). Centraal hierbij staat dat de informatie en educatie op de individuele patiënt moet zijn toegepast, bijvoorbeeld advies over afvallen aan een patiënt met overgewicht of obesitas, en informatie die past bij de ziekte percepties van de patiënt en zijn opleidingsniveau. Ook moet in ogenschouw worden genomen wat een patiënt zelf wil weten (Ndosi 2014). Belangrijke elementen van de informatie en educatie betreffen: uitleg over de aard en oorzaken van artrose, de consequenties en prognose van artrose, onderhouden en aanpassen van activiteiten (balans tussen belasting en belastbaarheid bij de individuele patiënt), adviezen ten aanzien van verminderen van ongunstige mechanische belasting, en adviseren omtrent loophulpmiddelen en ondersteunende middelen. Mondelinge informatie moet worden ondersteund door een andere vorm van informatie, bijvoorbeeld een folder of groepsbijeenkomst. Informatieverstrekking is erg belangrijk om zo samen met de patiënt tot geïnformeerde "shared decision making" te kunnen komen. Tot slot kunnen familieleden of mantelzorgers bij de informatieverstrekking worden betrokken.

Hoe de precieze inhoud van informatie en educatie eruit kan zien is verder uitgewerkt in een onderzoek waarin artrose experts en gebruikers gevraagd zijn om aanbevelingen te selecteren uit de verschillende artrose richtlijnen via een Delphi-procedure (French 2015). Op basis daarvan is men gekomen tot een lijst van uitspraken met hoge prioriteit om overgedragen te worden aan artrose patiënten tijdens de informatieverstrekking. Hieronder vallen statements over kennis, principes van management, fysieke activiteit en gewichtsreductie, medicatiegebruik en operatie (zie French 2015). De huidige richtlijnwerkgroep heeft zich in haar aanbeveling met betrekking tot informatie en educatie over artrose bij patiënten met symptomatische knie- en/of heupartrose op hoofdlijnen hoofdzakelijk gebaseerd op bovengenoemde lijst.

In het algemeen waren zelfmanagementprogramma niet of weinig effectief. In hoeverre er patiëntengroepen zijn (artrosepatiënten met chronische pijn, hoogopgeleiden, vrouwen, artrosepatiënten waarbij psychologische factoren een rol spelen bij de ervaren symptomen, etc.), die toch een gunstig effect van zelfmanagementprogramma's zouden kunnen ervaren is op dit moment niet duidelijk. De resultaten van de klinische studies en de systematische review sluiten niet de mogelijkheid uit dat er patiënten zijn die een klinisch relevant effect ervaren van een zelfmanagementprogramma.

De klinische studies naar de effectiviteit van zelfmanagementprogramma's lieten nogal wat uitval zien 10 tot 40%, vergelijkbaar tussen interventie- en controlegroepen (Kroon 2014). Dat suggereert dat voor patiënten een zelfmanagementprogramma niet vanzelfsprekend is. Uiteindelijk is voor een patiënt heel belangrijk hoe hij/zij elke dag met "zijn/haar" artrose moet omgaan. Daarbij speelt zelfeffectiviteit ('self-efficacy') een belangrijke rol: het vertrouwen in de eigen bekwaamheid om met succes invloed uit te oefenen op zijn of haar omgeving, bijvoorbeeld door een bepaalde taak te volbrengen of een probleem op te lossen. In de meeste klinische studies wordt dit niet geëvalueerd. In toekomstige studies naar zelfmanagementprogramma's en bij toekomstige revisie van de huidige richtlijnmodule moet ook zelfeffectiviteit als uitkomstmaat worden meegenomen.

Aanvaardbaarheid overige stakeholders

Het verstrekken van informatie en educatie kost tijd. De huidige praktijkvoering is hierop vaak niet ingericht. Met name is van belang dat er tijd is voor informatieverstrekking en educatie beschikbaar is. Nader onderzoek is nodig hoe dit het beste in de klinische praktijk kan worden georganiseerd: zoals door wie (de behandelend (huis)arts, zorgverlener of een zorgondersteuner), en in welke vorm (groepsbijeenkomst, één-op-één, etc.). Voor patiënten is bewust gewichtsverlies nog al eens een lastig onderwerp. Wanneer er over bewust gewichtsverlies wordt gesproken voelt een aantal patiënten zich aangevallen of niet serieus genomen door hun arts. Ook voelen zij zich in de steek gelaten. Daarbij komt ook dat een aantal patiënten met overgewicht of obesitas niet gelooft dat zij in staat zullen zijn om gewicht te verliezen. Daarom zou het wenselijk zijn om patiënten die aangeven dat zij gewichtsreductie als problematisch zien, extra ondersteuning aan te bieden, zoals begeleiding door een diëtist en fysio- of oefentherapeut. Daarbij is het dan van belang dat daarvoor ook financiële steun beschikbaar is voor de patiënten.

Kosten (middelen beslag)

Er is onvoldoende onderzoek gedaan om overwegingen te geven ten aanzien van de kosteneffectiviteit van zelfmanagementprogramma's. Echter gezien de afwezige tot lage effectiviteit van deze programma's voor knie- en heupartrose patiënten in het algemeen is het erg onwaarschijnlijk dat dergelijk programma's kosteneffectief zijn. Er is onvoldoende onderzoek om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van bewust gewichtsverlies. In toekomstig onderzoek moet de waarde van gewichtsverlies bij symptomatische knieartrose worden beoordeeld vanuit een breed perspectief, dus ook rekening houdend met algemene gezondheidswinst

voor de patiënt, het verlichten en voorkomen van comorbiditeiten en andere ziekten, zoals hart- en vaatziekten en diabetes mellitus. Volledige gestandaardiseerde informatieverstrekking en educatie, toegespitst op de patiënt, zal extra tijd vragen, dit zal extra middelen vragen. Ook zullen zorgverleners moeten worden opgeleid/nageschoold om optimale informatie en educatie te geven, waarmee kosten zijn gemoeid.

Haalbaarheid

Om tot implementatie van gewichtsreducerende behandeling te komen zullen strategieën moeten worden ontwikkeld om gewichtsverlies voor patiënten haalbaar te maken. Daarbij gaat het dan niet alleen om de gewichtsreductie op zich, maar ook om het verlaagde gewicht te handhaven. Een recente RCT (Christensen 2017) laat zien dat blijvend gewichtsverlies met een adequate onderhoudsbehandeling zeer wel mogelijk is, maar hoe zo'n onderhoudsbehandeling in de praktijk moet worden georganiseerd zal verder moeten worden onderzocht. Dit is niet alleen van belang bij knieartrose, maar ook bij andere ziekten waarbij overgewicht en obesitas een ongunstige risicofactor is. Blijvend gewichtsverlies en handhaven van een gezond lichaamsgewicht is een belangrijk onderwerp voor primaire en secundaire preventie in public health.

Voor het verstrekken van volledige en gestandaardiseerde informatie en educatie is het wenselijk dat er overeenstemming is tussen de verschillende zorgverleners. Zoals in deze overwegingen opgenomen zijn er door diverse zorgverleners in overleg met patiënten al voorstellen tot meer gestandaardiseerde informatie verstrekking gedaan. Echter voor de Nederlandse situatie, waar vele disciplines betrokken zijn, met ieder hun eigen zienswijze, is nadere uitwerking daarvan wellicht bevorderlijk voor de implementatie.

Rationale (balans tussen voor- en nadelen van de interventie)

Zelfmanagementprogramma's zijn complexe interventies gericht op educatie en gedragsverandering, het opdoen van kennis en verbeteren van zelfmanagementvaardigheden. Zelfmanagementprogramma's onderscheiden zich door hun complexiteit duidelijk van standaard informatieverstrekking. Gegeven de afwezige tot lage effectiviteit van zelfmanagementprogramma's bij patiënten met artrose van knie of heup, met name in vergelijking tot informatieverstrekking die onderdeel moet zijn van de standaardzorg, is er onvoldoende onderbouwing om deze interventie routinematig in te zetten, ook al lijkt deze interventie weinig bijwerkingen te hebben. Er is daarentegen voldoende bewijs voor de effectiviteit van bewust gewichtsverlies voor pijnreductie en verbetering van fysiek functioneren wanneer het wordt gecombineerd met fysieke training bij patiënten met symptomatische knieartrose die overgewicht of obesitas hebben. Daarbij moet er gestreefd worden naar een gewichtsreductie van tenminste 10%. Daarnaast geeft het additionele gezondheidswinst en past in een gezonde en actieve leefstijl. Tot slot zijn er weinig bijwerkingen. Gegeven het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van bewust gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht of obesitas op symptomen bij heupartrose, en daarnaast beperkter onderbouwing voor overgewicht of obesitas als risicofactor voor heupartrose dan voor knieartrose, lijkt deze behandeling (afvaldieet in combinatie met fysieke training) niet zinvol ter vermindering van klachten bij symptomatische heupartrose. Op zich past een gezond gewicht en meer bewegen natuurlijk wel in een gezonde levensstijl.

Er is geen direct bewijs betreffende informatieverstrekking en educatie, echter deze wordt beschouwd als de noodzakelijk eerste stap van de behandeling. Volledige en gestandaardiseerde informatieverstrekking en educatie is een belangrijke wens van patiënten. Zelfmanagementprogramma zijn weliswaar nauwelijks effectief en worden door de werkgroep niet aanbevolen, maar bevatten wel onderdelen die belangrijk bijdragen aan de

informatie en educatie van patiënten over hun ziekte knie- of heupartrose. Daarnaast is er onderbouwing voor de optimale inhoud en optimale vorm van informatie/ educatie op basis van expert opinion en patiëntraadpleging (French 2015).

Aanbevelingen

In de aanbevelingen worden de adviezen die voortkomen uit de drie deelvragen gecombineerd om een antwoord te geven op de hoofdvraag 'Welke adviezen en informatie (patiënteneducatie en -informatie) moeten aan patiënten met artrose worden verstrekt (onder anderen met betrekking tot leefstijl, werk- en sportbelasting)?'

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Allen KD, Oddone EZ, Coffman CJ, et al. Telephone-based self-management of osteoarthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Nov 2;153(9):570-9. doi: 10.7326/0003-4819-153-9-201011020-00006. PubMed PMID: 21041576.
- Allen KD, Yancy WS Jr, Bosworth HB, et al. A Combined Patient and Provider Intervention for Management of Osteoarthritis in Veterans: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2016 Jan 19;164(2):73-83. doi: 10.7326/M15-0378. Epub 2015 Dec 22. PubMed PMID: 26720751.
- Atukorala I, Makovey J, Lawler L, et al. Is There a Dose-Response Relationship Between Weight Loss and Symptom Improvement in Persons With Knee Osteoarthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 ;68(8):1106-14. doi: 10.1002/acr.22805. PubMed PMID: 26784732.
- Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jun 8;17:152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x. Review. PubMed PMID: 26050740; PubMed Central PMCID: PMC4483213.
- Belo JN, Berger MY, Reijman M, et al. Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb 15;57(1):13-26. Review. PubMed PMID: 17266080.
- Bierma-Zeinstra SM, Koes BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 ;3(2):78-85. Review. PubMed PMID: 17299445.
- Blixen CE, Bramstedt KA, Hammel JP, et al. A pilot study of health education via a nurse-run telephone self-management programme for elderly people with osteoarthritis. *J Telemed Telecare.* 2004;10(1):44-9. PubMed PMID: 15006216.
- Broderick JE, Keefe FJ, Bruckenthal P, et al. Nurse practitioners can effectively deliver pain coping skills training to osteoarthritis patients with chronic pain: A randomized, controlled trial. *Pain.* 2014 ;155(9):1743-54. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.024. Epub 2014 May 24. PubMed PMID: 24865795.
- Calfas KJ, Kaplan RM, Ingram RE. One-year evaluation of cognitive-behavioral intervention in osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 1992 ;5(4):202-9. PubMed PMID: 1489766.
- Christensen P, Henriksen M, Bartels EM, et al. Long-term weight-loss maintenance in obese patients with knee osteoarthritis: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):755-763. doi: 10.3945/ajcn.117.158543. Epub 2017 Jul 26. PubMed PMID: 28747328.
- Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005 ;13(1):20-7. PubMed PMID: 15639633.
- Coleman S, Briffa NK, Carroll G, et al. A randomised controlled trial of a selfmanagement education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. *Arthritis Research and Therapy* 2012;14(1):R21.

- Cronan TA, Groessl E, Kaplan RM. The effects of social support and education interventions on health care costs. *Arthritis and Research* 1997;10(2):991-10. (DOI: Cn-00255687; PUBMED: 9313398).
- de Rezende MU, Hissadomi MI, de Campos GC, et al. One-Year Results of an Educational Program on Osteoarthritis: A Prospective Randomized Controlled Trial in Brazil. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016 ;7(2):86-94. doi: 10.1177/2151458516645634. Epub 2016 May 11. PubMed PMID: 27239382.
- de Vos BC, Landsmeer MLA, van Middelkoop M, et al. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1326-1334. doi: 10.1093/rheumatology/kex145. PubMed PMID: 28431145.
- Farr JN, Going SB, McKnight PE, et al. Progressive resistance training improves overall physical activity levels in patients with early osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2010;90:356-66.
- Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992 Apr 1;116(7):535-9. PubMed PMID: 1543306.
- Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 ;72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745. Epub 2013 Apr 17. PubMed PMID: 23595142.
- French SD, Bennell KL, Nicolson PJ, et al. What do people with knee or hip osteoarthritis need to know? An international consensus list of essential statements for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 ;67(6):809-16. doi: 10.1002/acr.22518. PubMed PMID: 25418120.
- Hansson EE, Jönsson-Lundgren M, Ronnheden AM et al. Effect of an education programme for patients with osteoarthritis in primary care--a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Oct 25;11:244. doi: 10.1186/1471-2474-11-244. PubMed PMID: 20969809; PubMed Central PMCID: PMC2987970.
- Helminen EE, Sinikallio SH, Valjakka AL, et al. Effectiveness of a cognitive-behavioural group intervention for knee osteoarthritis pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015 ;29(9):868-81. doi: 10.1177/0269215514558567. Epub 2014 Nov 20. PubMed PMID: 25413168.
- Heuts PH, de Bie R, Drietelaar M, Aretz K, Hopman-Rock M, Bastiaenen CH, Metsemakers JF, van Weel C, van Schayck O. Self-management in osteoarthritis of hip or knee: a randomized clinical trial in a primary healthcare setting. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):543-9. PubMed PMID: 15742451.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Hurley MV, Walsh NE, Mitchell H, et al. Long-term outcomes and costs of an integrated rehabilitation program for chronic knee pain: a pragmatic, cluster randomized, controlled trial. *Arthritis Care and Research* 2012;64(2):238-47.
- Jiang L, Rong J, Wang Y, et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 ;78(2):150-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.011. Epub 2010 Jun 30. Review. PubMed PMID: 20580591.
- Jones RK, Chapman GJ, Findlow AH, et al. A new approach to prevention of knee osteoarthritis: reducing medial load in the contralateral knee. *J Rheumatol*. 2013 ;40(3):309-15. doi: 10.3899/jrheum.120589. Epub 2013 Jan 15. PubMed PMID: 23322462.
- Kao MJ, Wu MP, Tsai MW, et al. The effectiveness of a self-management program on quality of life for knee osteoarthritis (OA) patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012;54(2):317-24.
- Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA, et al. Pain coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain: II. Followup results. *Behavior Therapy* 1990;21(4):435-47. (DOI: Cn-00364121).
- Kroon FP, van der Burg LR, Buchbinder R, et al. Self-management education programmes for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 15;(1):CD008963. doi: 10.1002/14651858.CD008963.pub2. Review. PubMed PMID: 24425500.
- Lieverse A, Bierma-Zeinstra S, Verhagen A, et al. Influence of work on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *J Rheumatol*. 2001 ;28(11):2520-8. Review. PubMed PMID: 11708427.
- Lieverse AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr 15;49(2):228-36. Review. PubMed PMID: 12687515.
- Lieverse AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1155-62. Review. PubMed PMID: 12364636.

- Lievens AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Prognostic factors of progress of hip osteoarthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct 15;47(5):556-62. Review. PubMed PMID: 12382307.
- Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, et al. The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized trial for patients with arthritis or fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):1009-17. doi: 10.1002/art.23817. PubMed PMID: 18576310.
- Maetzel A, Mäkelä M, Hawker G, et al. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure--a systematic overview of the evidence. *J Rheumatol*. 1997 ;24(8):1599-607. PubMed PMID: 9263158.
- Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, et al. Effects of self-care education on the health status of inner-city patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40(8):1466-74. (DOI: Cn-00142539; PUBMED: 9259427).
- McMillan G, Nichols L. Osteoarthritis and meniscus disorders of the knee as occupational diseases of miners. *Occup Environ Med*. 2005;62(8):567-75. Review. PubMed PMID: 16046610; PubMed Central PMCID: PMC1741064.
- Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1501-10.
- Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *Jama*. 2013 Sep 25;310(12):1263-73. doi: 10.1001/jama.2013.277669. PMID: 24065013.
- Miller GD, Nicklas BJ, Davis C, et al. Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 ;14(7): 1219-30. doi: 10.1038/oby.2006.139. PMID: 16899803.
- Murphy SL, Kratz AL, Kidwell K, et al. Brief time-based activity pacing instruction as a singular behavioral intervention was not effective in participants with symptomatic osteoarthritis. *Pain*. 2016;157(7):1563-73. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000549. PubMed PMID: 26963847; PubMed Central PMCID: PMC4912409.
- Ndosi M, Bremander A, Hamnes B, et al. Validation of the educational needs assessment tool as a generic instrument for rheumatic diseases in seven European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2122-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203461. Epub 2013 Aug 6. PubMed PMID: 23921996.
- Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, et al. OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2003 ;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.
- Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007 ;66(2):158-62. Epub 2006 Jul 12. PubMed PMID: 16837490; PubMed Central PMCID: PMC1798486.
- Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 ;65(1):15-22. doi: 10.1002/acr.21692. PubMed PMID: 22505346; PubMed Central PMCID: PMC3401342.
- Rini C, Porter LS, Somers TJ, et al. Automated Internet-based pain coping skills training to manage osteoarthritis pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2015 ;156(5):837-48. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000121. PubMed PMID: 25734997.
- Rosemann T, Joos S, Laux G, et al. Case management of arthritis patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;57:1390-7.
- Schlenk EA, Lias JL, Sereika SM, et al. Improving physical activity and function in overweight and obese older adults with osteoarthritis of the knee: a feasibility study. *Rehabil Nurs*. 2011 Jan;36(1):32-42. PubMed PMID: 21290963; PubMed Central PMCID: PMC3052988.
- Schouten JS, de Bie RA, Swaen G. An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(2):89-92. Review. PubMed PMID: 11845010.
- Seidler A, Lüben L, Hegewald J, Bolm-Audorff U, Bergmann A, Liebers F, Ramdohr C, Romero Starke K, Freiberg A, Unverzagt S. Dose-response relationship between cumulative physical workload and osteoarthritis of the hip - a meta-analysis applying an external reference population for exposure assignment. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jun 1;19(1):182. doi: 10.1186/s12891-018-2085-8. PubMed PMID: 29859083; PubMed Central PMCID: PMC5984732.
- Somers TJ, Blumenthal JA, Guilak F, et al. Pain coping skills training and lifestyle behavioral weight management in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Pain* 2012;153(6):1199-209.
- Verbeek J, Mischke C, Robinson R, Ijaz S, Kuijjer P, Kievit A, Ojajärvi A, Neuvonen K. Occupational Exposure to Knee Loading and the Risk of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis. *Saf Health Work*. 2017 Jun;8(2):130-142. doi: 10.1016/j.shaw.2017.02.001. Epub 2017 Feb 22. Review. PubMed PMID: 28593068;

PubMed Central PMCID: PMC5447410.

Yusuf E, Bijsterbosch J, Slagboom PE, et al. Body mass index and alignment and their interaction as risk factors for progression of knees with radiographic signs of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 ;19(9):1117-22. doi: 10.1016/j.joca.2011.06.001. Epub 2011 Jun 16. PubMed PMID: 21722745.

Waarde van oefentherapie bij behandeling van symptomatische artrose van heup of knie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van oefentherapie bij behandeling van artrose van heup of knie?

Deelvragen

1. Wat is de waarde van oefentherapie (op het droge) op pijn, dagelijks functioneren en kwaliteit van leven van mensen met heup- of knieartrose?
2. Wat is de kosteneffectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie (op het droge) bij mensen met heup- of knieartrose op lange termijn?

Aanbeveling

Bied volwassenen met symptomatische artrose aan heup en/of knie gesuperviseerde oefentherapie aan indien voorlichting en praktische adviezen over de zelfstandige uitvoering van een oefen- en beweegprogramma om de klachten te verminderen niet volstaan.

Verwijs voor gesuperviseerde oefentherapie naar een fysiotherapeut of oefentherapeut Cesar of oefentherapeut Mensendieck.

Gesuperviseerde oefentherapie dient qua frequentie, intensiteit, type, en tijdsduur (FITT factoren) te voldoen aan de minimale eisen om een effect op de gezondheid te kunnen bewerkstelligen en mede met het oog op de beoogde ongesuperviseerde voortzetting aan te sluiten bij adviezen voor gezond beweeggedrag voor de algemene bevolking (zie KNGF richtlijn Artrose heup-knie, KNGF 2018; link: <https://www.kngf.nl/kennisplatform/richtlijnen/artrose-heup-knie>).

Inleiding

Oefentherapie richt zich bij mensen met artrose van de heup en/of knie op het verminderen of stabiliseren van de gevolgen ervan, die worden onderscheiden in stoornissen in lichaamsstructuur of -functies (bijvoorbeeld pijn, zwelling, verminderde spierkracht, of beweeglijkheid of stabiliteit van het gewricht) of beperkingen in activiteiten en participatie (bijvoorbeeld lopen of traplopen, werk, sport en hobby's). Gesuperviseerde oefentherapie is geïndiceerd wanneer mensen met artrose van heup- en/of knie niet zelfstandig een bij de aandoening en hun overige gezondheidstoestand passend beweeg- en oefenprogramma kunnen uitvoeren. In de praktijk maken niet alle mensen met artrose van de heup en/of knie die ervoor in aanmerking komen gebruik van oefentherapie, en niet alle oefentherapie voldoet aan de minimale eisen om gezondheidseffecten te kunnen bereiken. In de volgende paragrafen wordt de beschikbare evidentie voor oefentherapie bij artrose van de heup en/of knie beschreven. Het op het goede moment inzetten van adequate oefentherapie in de eerste lijn leidt bij mensen met artrose van heup en/of knie mogelijk tot substitutie van tweedelijns zorg naar de eerste lijn en besparing van overige zorgkosten.

Conclusies

Deelvraag-1: wat is de waarde van oefentherapie (op het droge) op pijn, dagelijks functioneren en kwaliteit van leven van mensen met heup- of knieartrose?

Heupartrose

Laag GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut zou mogelijk op korte termijn (direct na de interventie) kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met heupartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk op de langere termijn (zes maanden na de interventie) in enige pijnreductie bij patiënten met heupartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
Laag GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut zou mogelijk op korte termijn (direct na de interventie) kunnen resulteren in enige verbetering van het fysiek functioneren bij patiënten met heupartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk op de langere termijn (zes maanden na de interventie) in enige verbetering van het fysiek functioneren bij patiënten met heupartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk in een hogere behandelrespons* bij patiënten met heupartrose, in vergelijking met standaard zorg, zowel op korte termijn (direct na de interventie) als langere termijn (zes maanden na de interventie). *er worden diverse definities voor behandelrespons gehanteerd: zie hoofdtekst voor details <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>

Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut heeft waarschijnlijk op korte termijn (direct na de interventie) niet of nauwelijks effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met heupartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
---------------------------	---

Laag GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut lijkt op de langere termijn (zes maanden na de interventie) de kwaliteit van leven bij patiënten met heupartrose niet of nauwelijks te beïnvloeden, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
-----------------------	---

Knieartrose

Hoog GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert op korte termijn (direct na de interventie) in pijnreductie bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk op de langere termijn (zes maanden na de interventie) in enige pijnreductie bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
---------------------------	--

Laag GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut zou mogelijk op korte termijn (direct na de interventie) kunnen resulteren in verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk op de langere termijn (zes maanden na de interventie) in verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
---------------------------	---

Laag GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut zou mogelijk op korte termijn (direct na de interventie) kunnen resulteren in een hogere behandelrespons* bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk op de langere termijn (zes maanden na de interventie) niet of nauwelijks in een hogere behandelrespons* bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. *er worden diverse definities voor behandelrespons gehanteerd: zie hoofdtekst voor details <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
---------------------------	--

Redelijk GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert waarschijnlijk op korte termijn (direct na de interventie) in enige verbetering van kwaliteit van leven bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
---------------------------	---

Hoog GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut resulteert op de langere termijn (zes maanden na de interventie) niet of nauwelijks in verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Verhagen 2016)</i>
-----------------------	--

Deelvraag-2: wat is de kosteneffectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie bij mensen met heup- of knieartrose op lange termijn?

Laag GRADE	Oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij patiënten met artrose van heup of knie resulteert mogelijk op korte termijn (een jaar) in een gunstige kosteneffectiviteit , in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Vijgen 2017)</i>
-----------------------	--

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de kosteneffectiviteit op lange termijn (vijf jaar) van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij de behandeling van patiënten met artrose van heup of knie, in vergelijking met standaard zorg. <i>Bronnen: (Vijgen 2017)</i>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Deelvraag-1: wat is de waarde van oefentherapie (op het droge) op pijn, dagelijks functioneren en kwaliteit van leven van mensen met heup- of knieartrose?

Verhagen (2016) is een SR van goede kwaliteit (zie kwaliteitsbeoordeling onder het tabblad Verantwoording). Verhagen (2016) analyseert of gesuperviseerde oefentherapie (land-based & water-based) bij volwassen patiënten met heup- of knieartrose een effectieve behandeling is in vergelijking met geen interventie (of bijvoorbeeld voorlichting door de huisarts), en bevat een update van twee recente Cochrane systematische reviews naar oefentherapie bij artrose aan heup of knie (Fransen 2014, 2015). De interventie wordt gedefinieerd als actieve oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut ter bevordering of behoud van spierkracht en/of aerobe capaciteit en/of gewrichtsmobiliteit en/of balans en/of het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en verbeteren kwaliteit van leven. De controle interventie bestaat uit: 'usual care' (medicatie en/of (beweeg) advies), geen behandeling (bv wachtlijst), een andere niet actieve interventie (bv medicatie), of niet gesuperviseerde oefentherapie (bv home-based oefentherapie). De SR analyseert de uitkomstmaten: responders (aantal patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling), zelf gerapporteerd fysiek functioneren, kwaliteit van leven en pijn, uitstel van operatie, compliance, medicatie en bijwerkingen (adverse events). Deze uitkomstmaten worden primair geanalyseerd op zeer korte termijn (direct na beëindigen van de oefentherapie) en 6 maanden na stoppen van de oefentherapie. Een aantal subgroepanalyses wordt a priori gedefinieerd: duur van interventie (tot 12 weken versus langer dan 12 weken); type interventie (land-based en water-based; individueel en groepsverband); ernst van de aandoening (klinische diagnose, klinische en radiologische diagnose, patiënten die op een wachtlijst staan voor een nieuwe knie of heup); mate van supervisie (volledig gesuperviseerd en niet-volledige supervisie). Met uitzondering van de subgroepanalyses met betrekking tot land-based oefentherapie maken deze subgroepanalyses geen deel uit van de huidige uitgangsvraag.

De uitgangsvraag in Verhagen (2016) komt daarmee goed overeen met de uitgangsvraag in de richtlijn (deelvraag-1). Verhagen (2016) includeert in de primaire analyse ook studies naar water-based oefentherapie, maar door hun geringe aantal, dragen deze studies nauwelijks bij aan de effectschattingen na pooling, en daarnaast worden ook de resultaten afzonderlijk geanalyseerd (subgroepanalyses) voor land-based en water-based oefentherapie.

Hieronder volgt een analyse van de belangrijkste resultaten op basis van de SR van Verhagen (2015), uitgesplitst naar heupartrose en knieartrose.

Heupartrose

Verhagen (2016) includeert 15 RCT's met in totaal 1402 patiënten. Alle geïnccludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met heupartrose met behulp van de ACR criteria; op alleen klinische criteria (n=6), gebaseerd op zowel klinische als radiologische criteria (n=8) of onduidelijk (n=1). In drie studies waren er patiënten geïnccludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe heup. De aantallen patiënten per interventiegroep varieerde tussen 6 en 102; vier studies worden gezien als klein (minder dan 25 patiënten in de kleinste studie-arm). In een studie kregen de patiënten water-based oefentherapie, in alle andere studies was de interventie 'land-based' oefentherapie onder begeleiding van een fysiotherapeut. De sessies varieerden van 30 tot 90 minuten (mediaan 60 min), de frequentie varieerde van 1 tot 3 keer per week (mediaan 1x per week), en de duur varieerde van 6 tot 12 weken (mediaan 8 weken). In drie studies zijn na de interventie tevens boostersessies toegevoegd. In negen studies is aangegeven dat het een groeps-interventie was en in vijf studies dat de interventie individueel werd gegeven. In acht studies waren alle sessies gesuperviseerd door de fysiotherapeut (volledige supervisie). De controle interventie bestond uit educatie (n=6 studies), geen behandeling (wachtlijst;

n=2), gebruikelijke huisartszorg (n=5), of advies tot zelf thuis oefenen (n=1). In een studie werd de inhoud van de controle interventie ('geen interventie') niet gerapporteerd. Risk of bias werd beoordeeld aan de hand van de Cochrane RoB tool: 12 studies hadden een laag risico op bias en 3 studies een hoog risico op bias vanwege onduidelijkheden rondom randomisatiemethode en/of maskering van de groepstoekenning. Bij geen van de RCT's was de interventie geblindeerd, maar Verhagen (2016) gaat er bij beoordeling van de risk of bias vanuit dat dit vanwege het pragmatische design van de studies niet duidelijk heeft geleid tot een vertekening van de resultaten: patiënten geven toestemming voor randomisatie en daarom is het onwaarschijnlijk dat zij a priori een voorkeur hebben voor een van de interventies. Tabel 1 geeft een overzicht van de effecten van gesuperviseerde oefentherapie bij heupartrose voor de in Verhagen (2016) gerapporteerde uitkomstmaten.

Tabel 1. Effecten van gesuperviseerde oefentherapie bij heupartrose in vergelijking met controle (n=15 studies; Verhagen 2017)

Een positief effect (groepsverschil) is in het voordeel van oefentherapie (statistisch significante verschillen zijn dikgedrukt). De controle interventie bestond uit educatie (n=6 studies), geen behandeling (wachtlust; n=2), gebruikelijke huisartszorg (n=5), advies tot zelf thuis oefenen (n=1); in een studie werd de inhoud van de controle interventie ('geen interventie') niet gerapporteerd.

Uitkomstmaat	Parameter*	direct na interventie [#] (95%BI) (n studies/ n deelnemers)	6 mnd na interventie [#] (95%BI) (n studies/ n deelnemers)	GRADE-I [@] direct/ 6mnd	GRADE-II [@] direct/ 6mnd
Fysiek functioneren	SMD* ¹	0.32 (0.13; 0.52) (12/1043)	0.28 (0.10; 0.45) (5/501)	REDELIJK/ HOOG	LAAG/ REDELIJK
	MD* ²	6.25 (3.12; 9.37) (8/803)	5.66 (1.93; 9.39) (3/385)	REDELIJK/ REDELIJK	LAAG/ REDELIJK**
Pijn	SMD* ¹	0.38 (0.20; 0.56) (11/978)	0.21 (0.02; 0.39) (5/445)	REDELIJK/ HOOG	LAAG/ REDELIJK
	MD* ³	6.00 (2.73; 9.27) (10/954)	4.20 (0.41; 7.99) (5/445)	REDELIJK/ REDELIJK	LAAG/ LAAG
Responders ^{\$}	RD	0.29 (0.03; 0.55) (3/375)	0.17 (0.08; 0.26) (2/248)	REDELIJK/ REDELIJK	REDELIJK/ REDELIJK
Kwaliteit van leven	SMD	0.00 (-0.22; 0.22) (7/739)	0.02 (-0.40; 0.44) (3/258)	REDELIJK/ LAAG	REDELIJK/ LAAG

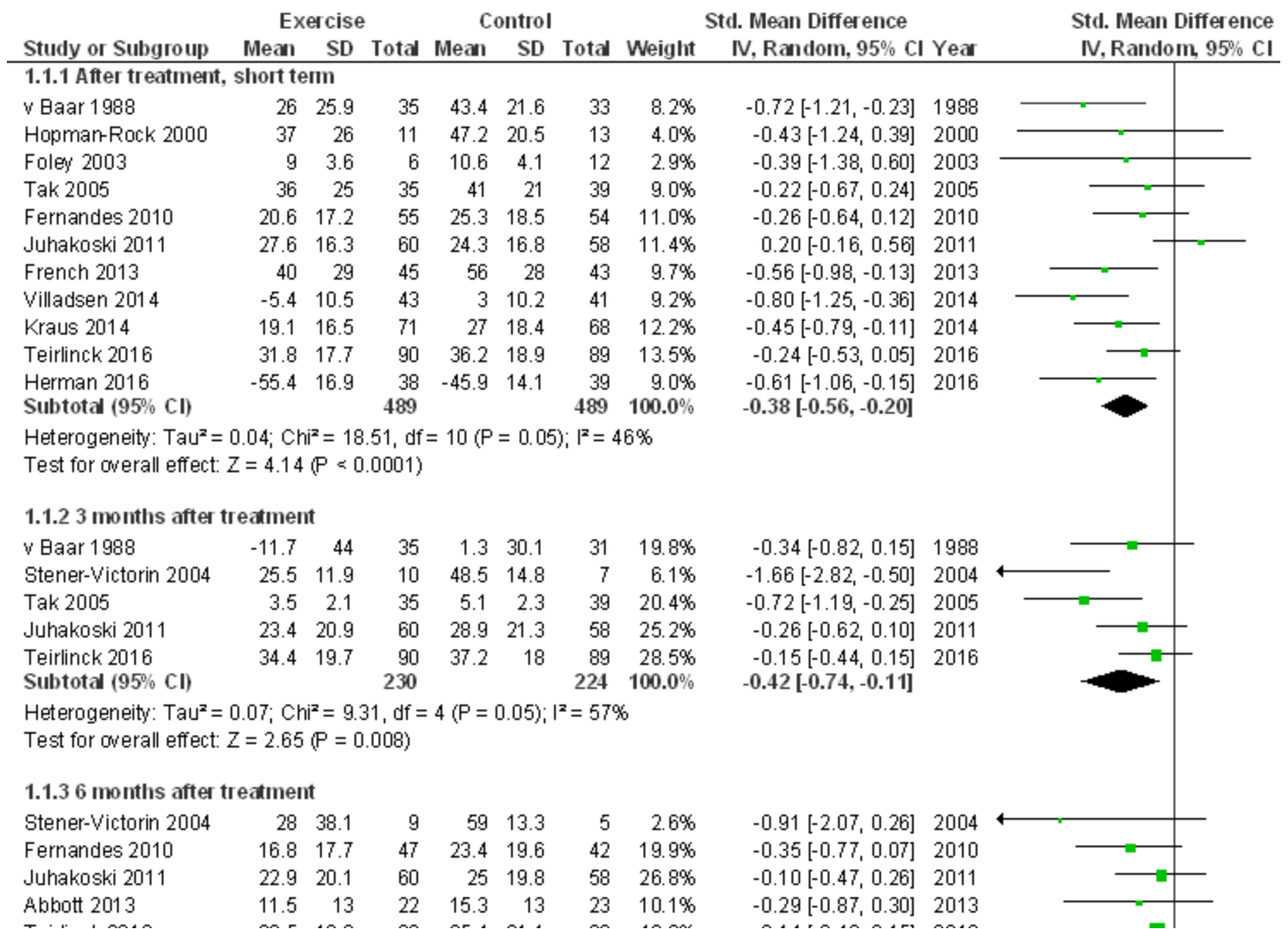
*SMD: standardized mean difference (gestandaardiseerd verschil van gemiddelden); RD: risk difference (risicoverschil); MD: mean difference (gemiddeld verschil); *¹alle meetinstrumenten (SMD); *²WOMAC en HOOS (MD; effecten komen overeen met respectievelijk SMD 0.41 en 0.27); *³WOMAC, HOOS, VAS (MD);

[#]Effectschatter met 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%BI); ^{\$}Verschillende definities: ja/nee vraag; > 15% verbetering op HOOS; herstel op 7-punts schaal (responder= 'geheel hersteld' of 'veel verbeterd'). [@]GRADE-beoordeling van bewijskracht volgens Verhagen (2016; GRADE-I), en de uiteindelijke GRADE beoordeling in de huidige richtlijn die rekening houdt met eventuele overlap van de effectschatting met MCID (GRADE-II); **al

afgevaardigd voor gering patiënten aantal (niet verder afgevaardigd voor overlap met MCID). Noot: in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is i.p.v. 'matig'.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

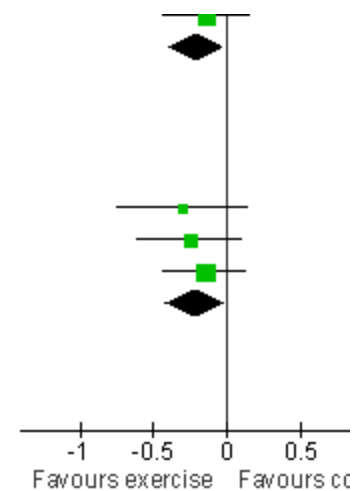
Alle 15 studies hebben pijn gemeten; 10 studies presenteerden data direct na de interventie, en slechts enkele studies presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie; Figuur 1). Zeven studies evalueerden pijn middels de WOMAC, vier studies op de VAS, drie studies op de HOOS en een op de IRGL (Invloed van Reuma op Gezondheid en Leefwijze; Nederlandstalige zelfbeoordelingslijst gebaseerd op de AIMS, Arthritis Impact Measurement Scales). De gepoolde effectschatten waren op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil, SMD=0,38 (95%BI= (0,20; 0,56)) direct na de interventie, en 0,21 (0,02; 0,39) zes maanden na interventie (Figuur 2). Op beide tijdstippen bevat de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van 0,37, en direct na de interventie overtreft het gemiddelde effect de MCID. Nagenoeg alle studies hebben een laag risico op bias. Slechts een kleine studie (n= 14 patiënten) betreft water-based oefentherapie (Stener-Victorin 2004) en exclusie van deze studie heeft geen noemenswaardige invloed op de effectschatten.



Teirlinck 2016	32.5	19.9	90	35.4	21.1	89	40.6%	-0.14 [-0.43, 0.15]	2016
Subtotal (95% CI)			228			217	100.0%	-0.21 [-0.39, -0.02]	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.42$, $df = 4$ ($P = 0.66$); $I^2 = 0\%$									
Test for overall effect: $Z = 2.18$ ($P = 0.03$)									

1.1.4 12 months after treatment

Fernandes 2010	17.3	14.5	42	22.3	18.4	36	20.1%	-0.30 [-0.75, 0.15]	2010
Juhakoski 2011	25.5	24	60	31.7	24.3	58	30.6%	-0.26 [-0.62, 0.11]	2011
Teirlinck 2016	31.6	19.5	96	34.6	19.3	93	49.3%	-0.15 [-0.44, 0.13]	2016
Subtotal (95% CI)			198			187	100.0%	-0.21 [-0.42, -0.01]	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.37$, $df = 2$ ($P = 0.83$); $I^2 = 0\%$									
Test for overall effect: $Z = 2.10$ ($P = 0.04$)									



Test for subgroup differences: $\chi^2 = 2.97$, $df = 3$ ($P = 0.40$), $I^2 = 0\%$

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 1 Meta-analyse en forest plot van het effect van gesuperviseerde oefentherapie bij heupartrose op gewrichtspijn (Verhagen 2016)

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Alle 15 studies hebben fysiek functioneren gemeten; 12 studies presenteerden data direct na de interventie, en vijf studies presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie). Zeven studies presenteerden functioneren middels de WOMAC, drie middels de HOOS, twee middels de IRGL, en de overige drie studies gebruikten de DRI, HHS of de 6-minuten wandeltest. De gepoolde effectschattingen waren op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil, $SMD=0,32$ ($95\%BI=(0,13; 0,52)$) direct na de interventie, en $0,28$ ($0,10; 0,45$) zes maanden na interventie (Figuur 2). Op beide tijdstippen bevat de effectschatting (95% betrouwbaarheidsinterval) het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van $0,37$, maar is het gemiddelde effect lager dan de MCID. Nagenoeg alle studies hebben een laag risico op bias. Slechts een kleine studie ($n= 14$ patiënten) betreft water-based oefentherapie (Stener-Victorin 2004) en exclusie van deze studie heeft geen noemenswaardige invloed op de effectschattingen.

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference		Std. Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	Year	
1.2.1 After treatment, short term										
v Baar 1988	0.6	4.1	35	-0.8	3.8	33	8.1%	0.35 [-0.13, 0.83]	1988	
Hopman-Rock 2000	0	3.8	10	1	4.1	12	4.0%	-0.24 [-1.09, 0.60]	2000	
Foley 2003	27	7.4	6	30.7	10.4	12	3.1%	-0.37 [-1.36, 0.62]	2003	
Tak 2005	22.5	5	23	25.5	6.2	25	6.6%	-0.52 [-1.10, 0.06]	2005	
Fernandes 2010	17.9	14.3	55	22.5	17	54	9.9%	-0.29 [-0.67, 0.09]	2010	
Juhakoski 2011	27.4	14	60	25.9	14.4	58	10.3%	0.10 [-0.26, 0.47]	2011	
French 2013	28.1	15.5	45	36.1	16.4	43	9.0%	-0.50 [-0.92, -0.07]	2013	
Villadsen 2014	-7.3	11.8	43	3.6	11.5	41	8.6%	-0.93 [-1.38, -0.48]	2014	

Kraus 2014	18.1	16.1	71	24.7	15.8	68	10.8%	-0.41 [-0.75, -0.08]	2014
Teirlinck 2016	28.8	21.3	90	35.7	19	80	11.4%	-0.34 [-0.64, -0.04]	2016
Herman 2016	-59.9	17.1	38	-48.7	13.9	39	8.4%	-0.71 [-1.17, -0.25]	2016
Bieler 2016	11	64.9	50	18	75.4	52	9.7%	-0.10 [-0.49, 0.29]	2016
Subtotal (95% CI)			526			517	100.0%	-0.32 [-0.52, -0.13]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.06$; $\chi^2 = 25.28$, $df = 11$ ($P = 0.008$); $I^2 = 56\%$

Test for overall effect: $Z = 3.24$ ($P = 0.001$)

1.2.2 3 months after treatment

v Baar 1988	-5	4.4	34	-2	4.8	31	18.5%	-0.65 [-1.15, -0.15]	1988
Stener-Victorin 2004	26.5	18.5	10	51.5	11.9	7	4.9%	-1.47 [-2.58, -0.35]	2004
Tak 2005	23.7	5.4	23	26.3	6.3	25	15.1%	-0.43 [-1.01, 0.14]	2005
Juhakoski 2011	22.6	17.8	60	30.1	19	58	27.5%	-0.40 [-0.77, -0.04]	2011
Teirlinck 2016	30.8	21.9	90	35.3	20.7	89	34.1%	-0.21 [-0.50, 0.08]	2016
Subtotal (95% CI)			217			210	100.0%	-0.44 [-0.70, -0.18]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.03$; $\chi^2 = 6.03$, $df = 4$ ($P = 0.20$); $I^2 = 34\%$

Test for overall effect: $Z = 3.35$ ($P = 0.0008$)

1.2.3 6 months after treatment

Stener-Victorin 2004	34	23.7	9	51	25.9	5	2.4%	-0.65 [-1.78, 0.48]	2004
Fernandes 2010	15.8	15.9	46	24.2	18.4	42	17.3%	-0.49 [-0.91, -0.06]	2010
Juhakoski 2011	24.6	17	60	27.6	17.5	58	23.8%	-0.17 [-0.53, 0.19]	2011
Teirlinck 2016	30	21.4	90	36	20.7	89	35.9%	-0.28 [-0.58, 0.01]	2016
Bieler 2016	6	101	50	24	115.9	52	20.6%	-0.16 [-0.55, 0.22]	2016
Subtotal (95% CI)			255			246	100.0%	-0.28 [-0.45, -0.10]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.99$, $df = 4$ ($P = 0.74$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.07$ ($P = 0.002$)

1.2.4 12 months after treatment

Fernandes 2010	15.1	13.7	42	22.8	18.6	36	20.0%	-0.47 [-0.92, -0.02]	2010
Juhakoski 2011	26.1	20.9	60	34	21.3	58	30.7%	-0.37 [-0.74, -0.01]	2011
Teirlinck 2016	26.8	21.2	96	34.2	21.4	93	49.3%	-0.35 [-0.63, -0.06]	2016
Subtotal (95% CI)			198			187	100.0%	-0.38 [-0.58, -0.18]	

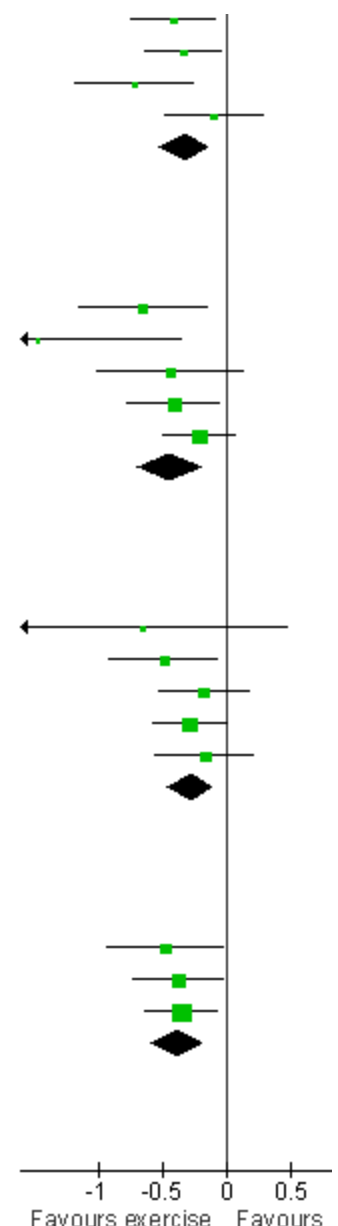
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.22$, $df = 2$ ($P = 0.90$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.68$ ($P = 0.0002$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 1.24$, $df = 3$ ($P = 0.74$), $I^2 = 0\%$

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

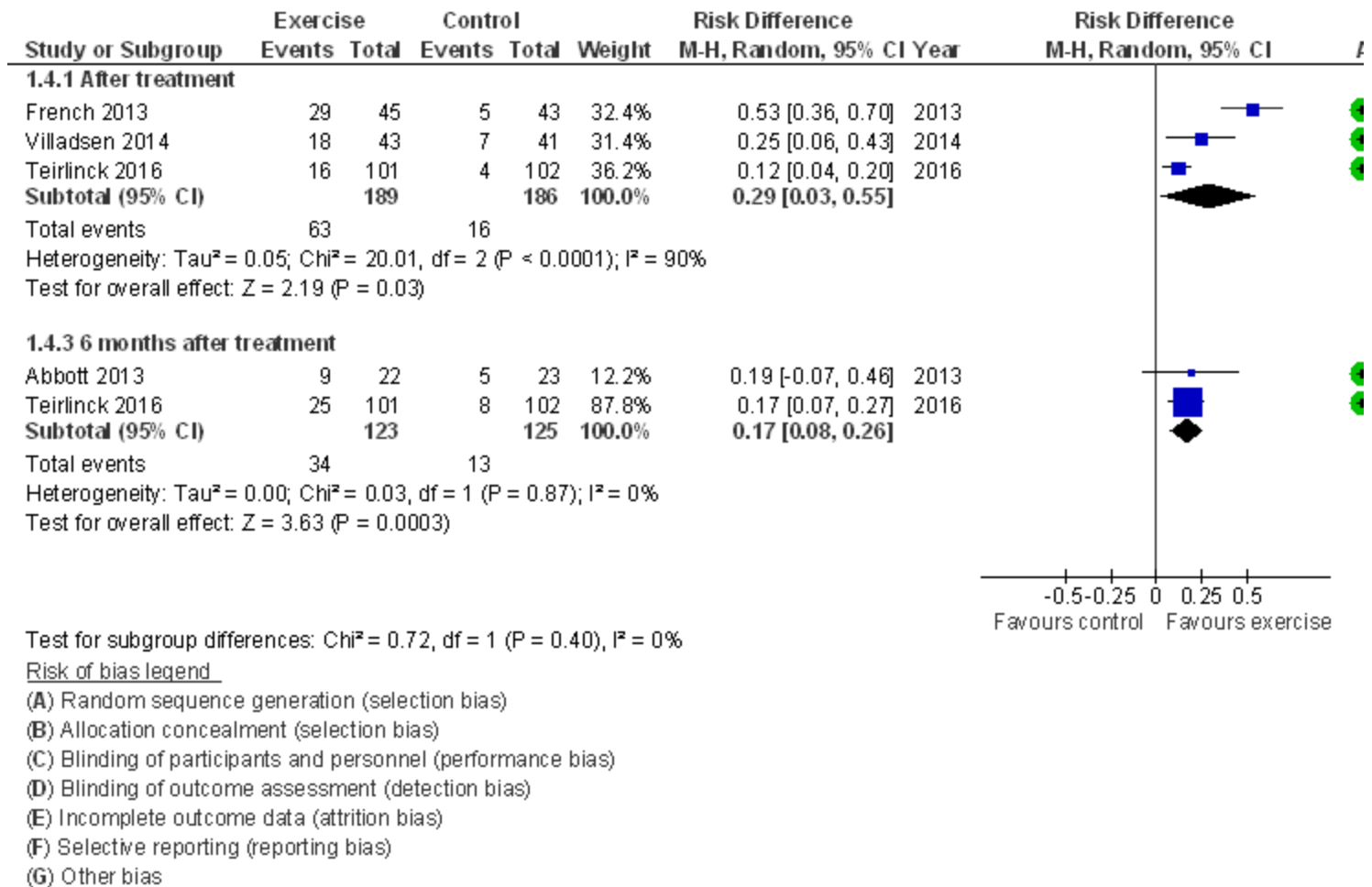


Figuur 2 Meta-analyse en forest plot van het effect van gesuperviseerde oefentherapie bij heupartrose op fysiek functioneren (Verhagen 2016)

Responders (belangrijke uitkomstmaat)

Vier studies rapporteerden het aantal mensen dat baat had bij de behandeling (responder). Responders werden gemeten met een ja/nee vraag (> 15% verbetering op de HOOS), percentage herstel op een 7-punt schaal (patiënten die 'geheel herstelt' of 'veel verbeterd' waren werden gezien als responder), of op basis van de

OMERACT-OARSI criteria. Daarmee werd in slechts een van de vier studies het percentage responders optimaal gerapporteerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003). Zowel direct post-interventie als zes maanden na de interventie was er sprake van statistisch significant meer mensen die baat hadden van de oefentherapie. Direct na de interventie varieerde het percentage responders tussen 16-64% in de interventiegroep, in vergelijking met 4 tot 17% in de controlegroep (gemiddeld risicoverschil, RD=0,29 (95%BI= (0,03; 0,55)), en zes maanden na de interventie was dit 25-41% in vergelijking met 8-22% (RD=0,17 (0,08; 0,26)). Op beide tijdstippen ligt de effectschatting (95% betrouwbaarheidsinterval) ruim boven de door de GRADE working group voorgestelde default grens (de relatieve risico's liggen ver boven 1,25). Alle studies hebben een laag risico op bias, en geen van de studies betreft water-based oefentherapie.



Figuur 3 Meta-analyse en forest plot van het effect van gesuperviseerde oefentherapie bij heupartrose op percentage responders (Verhagen 2016)

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Kwaliteit van leven is gemeten in negen studies: met de SF-36 (drie studies), HOOS (drie studies), EQ-5D (een studie), 0-10 schaal (NRS; een studie), en GRI (Global self Rating Index; een studie). De gepoolde effectschattingen zijn gering en laten op geen enkel meetmoment een statistisch significant resultaat zien: SMD=0,00 (95%BI=(-0,22; 0,22)) direct na de interventie, en 0,02 (-0,40; 0,44) zes maanden na de interventie.

Nagenoeg alle studies hebben een laag risico op bias. Slechts een kleine studie (n= 14 patiënten) betreft water-based oefentherapie (Stener-Victorin 2004) en exclusie van deze studie heeft geen noemenswaardige invloed op de effectschattingen.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Acht studies meldden dat bijwerkingen werden gemeten: in twee studies zijn geen bijwerkingen gevonden, in de andere studies zijn 1 tot 2 patiënten uitgevallen, veelal vanwege bijkomende pijnklachten of verergering van de pijn.

Therapietrouw (compliance; belangrijke uitkomstmaat)

Drie studies rapporteren een percentage compliance (adherence) variërend tussen 80 tot 93%.

Tijd tot chirurgische interventie

In drie studies is geëvalueerd hoeveel mensen gedurende het onderzoek in aanmerking kwamen voor een nieuwe heup (Svege 2015; Bieler 2016; Teirlinck 2016). Svege (2015) rapporteert hoeveel mensen binnen 6,5 jaar na inclusie een nieuwe heup heeft gekregen: 40% van de patiënten in de interventiegroep vergeleken met 57% in de controle groep (alleen educatie), een statistisch significant en klinisch relevant verschil in het voordeel van de interventiegroep. De tijd tot het krijgen van een nieuwe heup in de oefentherapie groep is beduidend langer dan in de controle groep (mediane tijdsduur respectievelijk 5,4 jaar en 3,5 jaar na inclusie). In de beide andere studies was de follow-up 12 maanden en bleek 6 tot 10% van de patiënten in de oefentherapie groep een nieuwe heup te krijgen en 9 tot 17% van de patiënten in de controle groep (Teirlinck 2016; Bieler 2016). Deze verschillen zijn in het voordeel van de oefentherapie, maar gering en niet klinisch relevant, mogelijk vanwege de relatieve korte follow-up.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals gewrichtsstijfheid, kosten en zorggebruik werden niet als uitkomstmaat beschreven in de systematische review van Verhagen (2016).

Knieartrose

Verhagen (2016) includeert 52 RCT's met in totaal 6863 patiënten. Alle geïnccludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met knieartrose met behulp van de ACR criteria: op alleen klinische criteria (n=10), gebaseerd op zowel klinische als radiologische criteria (n=32) of onduidelijk (n=10). De radiologische ernst van knieartrose varieerde tussen Kellgren & Lawrence (K&L) graad I (mild) en IV (ernstig). In twee studies waren er patiënten geïnccludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie. De aantallen patiënten per interventiegroep varieerde tussen 6 en 467; 17 studies worden gezien als klein (minder dan 25 patiënten in de kleinste studie-arm). In vier studies kregen de patiënten water-based oefentherapie, in alle andere studies was de interventie 'land-based' oefentherapie onder begeleiding van een fysiotherapeut. De sessies varieerden van 30 tot 90 minuten (mediaan 60 min), de frequentie varieerde van 1 tot 3 keer per week (mediaan 1x per week), en de duur varieerde van 2 tot 52 weken (mediaan 12 weken). In vijf studies werden adviezen voor zelf thuis oefenen verstrekt ter bevordering van het lange termijn effect. In 22 studies is aangegeven dat oefentherapie in groepsverband was en in 23 studies dat de interventie individueel werd gegeven. In 38 studies waren alle sessies gesuperviseerd door de fysiotherapeut (volledige supervisie). De controle interventie bestond uit educatie (n=14

studies), geen behandeling (wachtlust; n=8), gebruikelijke huisartszorg (n=9), advies tot zelf thuis oefenen (n=4), pijnmedicatie of een dieet (n=3). In 17 studies werd de inhoud van de controle interventie ('geen interventie') niet gerapporteerd. Risk of bias werd beoordeeld aan de hand van de Cochrane RoB tool: 22 studies hadden een laag risico op bias, bij 14 studies was het risico op bias onduidelijk ('unclear'), en bij 16 studies was sprake van een hoog risico op bias, veelal vanwege onduidelijkheden rondom randomisatiemethode en/of maskering van de groepstoekenning. Bij geen van de RCT's was de interventie geblindeerd, maar Verhagen (2016) gaat er bij beoordeling van de risk of bias vanuit dat dit vanwege het pragmatische design van de studies niet duidelijk heeft geleid tot een vertekening van de resultaten: patiënten geven toestemming voor randomisatie en daarom is het onwaarschijnlijk dat zij a priori een voorkeur hebben voor een van de interventies. Tabel 2 geeft een overzicht van de effecten van gesuperviseerde oefentherapie bij knieartrose voor de in Verhagen (2016) gerapporteerde uitkomstmaten.

Tabel 2. Effecten van gesuperviseerde oefentherapie bij knieartrose (n=52 studies; Verhagen 2017).

Een positief effect (groepsverschil) is in het voordeel van oefentherapie (statistisch significante verschillen ($p < 0,05$) zijn dikgedrukt). De controle interventie bestond uit educatie (n=14 studies), geen behandeling (wachtlust; n=8), gebruikelijke (huisarts)zorg (n=9), advies tot zelf thuis oefenen (n=4), pijnmedicatie of dieet (n=3); in 17 studies werd de inhoud van de controle interventie ('geen interventie') niet gerapporteerd.

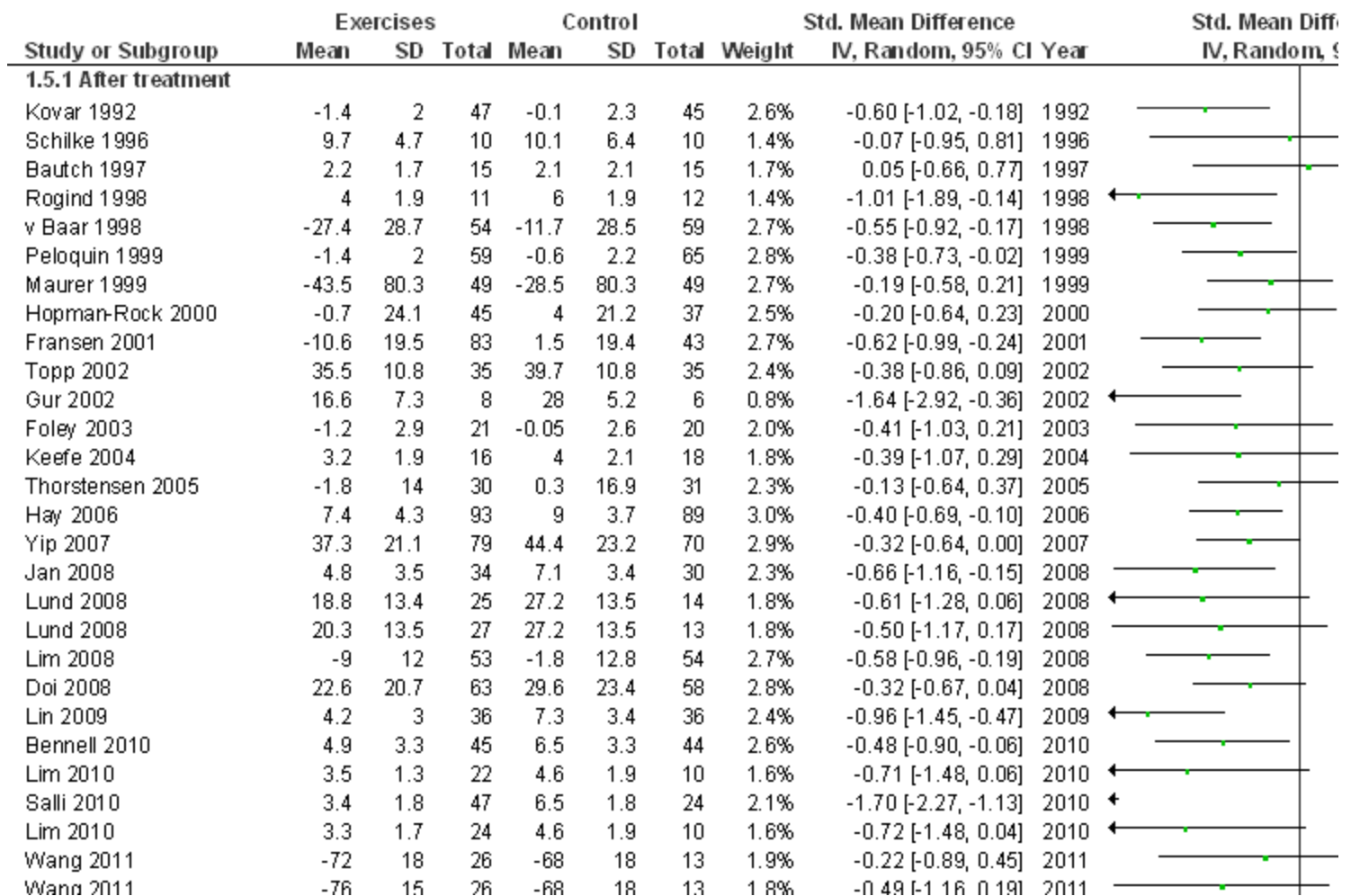
Uitkomstmaat	Parameter*	direct na interventie [#] (95%BI) (n studies/ n deelnemers)	6 mnd na interventie [#] (95%BI) (n studies/ n deelnemers)	GRADE-I [@] direct/ 6mnd	GRADE-II [@] direct/ 6mnd
Fysiek functioneren	SMD* ¹	0.48 (0.35;0.61) (42/3445)	0.27 (0.14;0.41) (7/894)	LAAG/ REDELIJK/	ZEER LAAG LAAG
	SMD* ²	0.54 (0.36;0.72) (11/1129)	0.30 (0.13;0.47) (3/580)	REDELIJK/ HOOG	LAAG/ REDELIJK
Pijn	SMD* ¹	0.50 (0.37;0.63) (42/2709)	0.26 (0.12;0.40) (7/889)	LAAG/ REDELIJK/	LAAG/ LAAG
	SMD* ²	0.55 (0.41;0.68) (11/1129)	0.21 (0.04;0.38) (3/580)	HOOG/ HOOG	HOOG/ REDELIJK
Responders ^{\$}	RD	0.28 (0.15;0.41) (7/861)	0.05 (-0.05;0.15) (3/363)	LAAG/ REDELIJK	LAAG/ REDELIJK
Kwaliteit van leven	SMD	0.25 (0.11;0.38) (17/1613)	0.01 (-0.18;0.16) (3/584)	REDELIJK/ REDELIJK	REDELIJK/ REDELIJK
	SMD* ²	0.32 (0.12;0.51) (7/709)	0.04 (-0.14;0.23) (2/523)	HOOG/ HOOG	REDELIJK/ HOOG

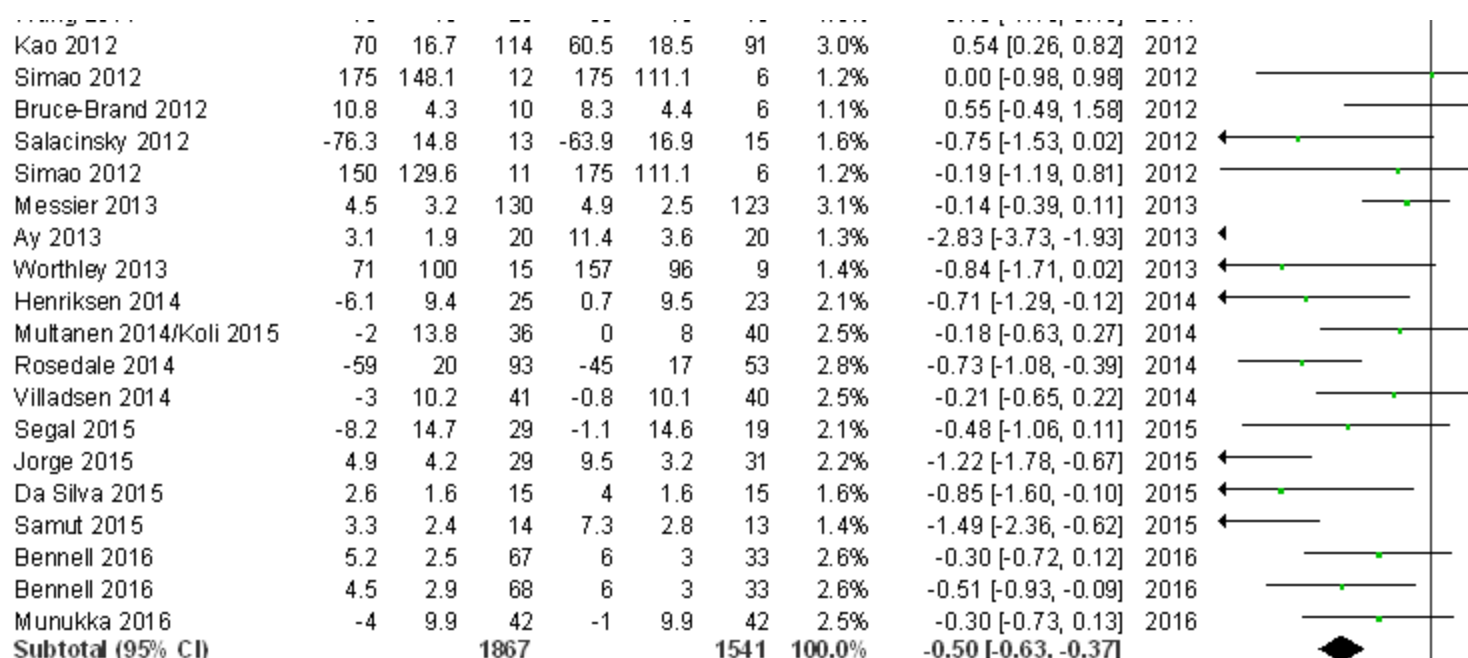
*SMD: standardized mean difference (gestandaardiseerd verschil van gemiddelden); RD: risk difference (risicoverschil); MD: mean difference (gemiddeld verschil); *¹alle meetinstrumenten (SMD); *²Laag RoB studies met > 25 deelnemers per arm (SMD); [#]Effectschatter met 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%BI); ^{\$}Verschillende definities: OMERACT-OARSI criteria; 4,5 of 11-punts schaal; > MICD; > 6 punten verbetering WOMAC; > 15%

verbetering op HOOS; 0 of 1 op pijn ('geen pijn'). [Ⓐ]GRADE-beoordeling van bewijskracht volgens Verhagen (2016; GRADE-I), en de uiteindelijke GRADE beoordeling in de huidige richtlijn die rekening houdt met eventuele overlap van de effectschatting met MCID (GRADE-II). Noot: in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is i.p.v. 'matig'.

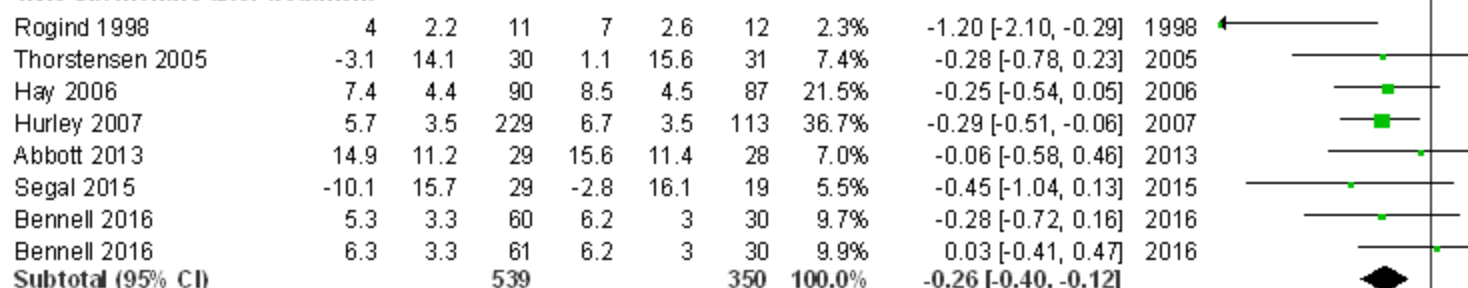
Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Alle 52 studies hebben pijn gemeten; 42 studies presenteerden data direct na de interventie, en slechts enkele studies presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie). Pijn werd geëvalueerd met de WOMAC (n=31), VAS (n=10), of een alternatief meetinstrument (n=7). De gepoolde effectschattingen waren op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil, SMD= 0,50 (95%BI=(0,37;0,63)) direct na de interventie, en 0,26 (0,12; 0,40) zes maanden na interventie (Figuur 4). Op beide tijdstippen bevat de effectschatting (95% betrouwbaarheidsinterval) het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van 0,37, en direct na de interventie overtreft het gemiddelde effect de MCID. Een vergelijkbaar beeld ontstaat wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (> 25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben: SMD= 0,55 (95%BI= (0,41;0,68)) direct na de interventie, en 0,21 (0,04; 0,38) zes maanden na interventie (tabel 2) Direct na de interventie overtreft de effectschatting, het hele betrouwbaarheidsinterval, de MCID. Vier studies evalueerden 'water-based' oefentherapie en exclusie van deze studies heeft geen noemenswaardige invloed op de effectschattingen: direct na de interventie bedraagt de effectschatting, SMD= 0,51 (95%BI=(0,37; 0,65)).

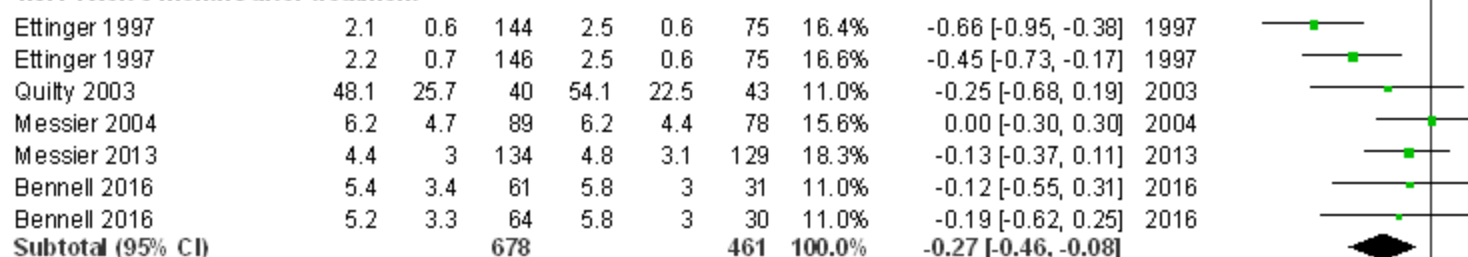




1.5.3 Six months after treatment



1.5.4 Twelve months after treatment



Test for subgroup differences: $\chi^2 = 7.37$, $df = 2$ ($P = 0.03$), $I^2 = 72.9\%$

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)

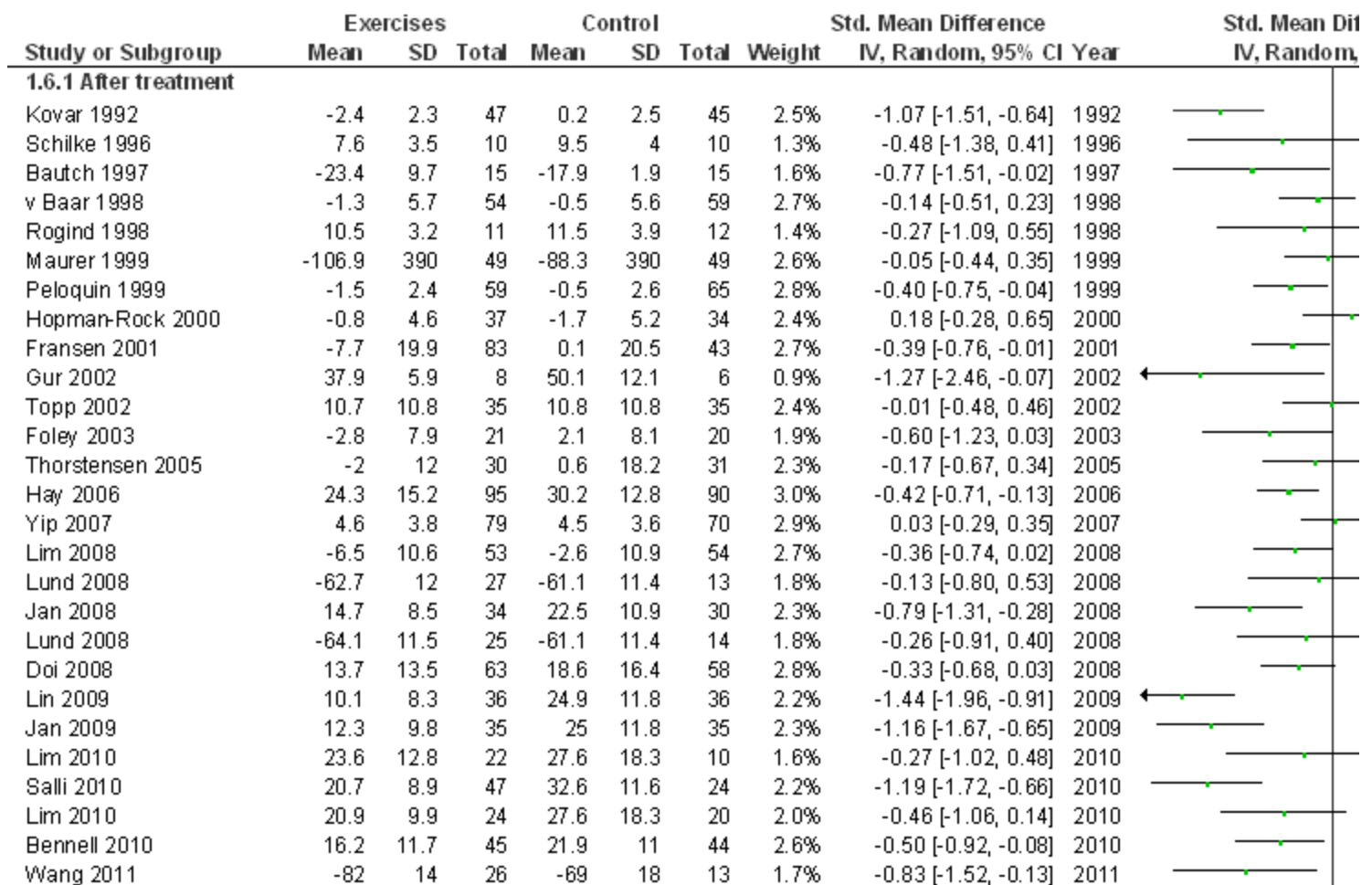
-1 -0.5 0
Favours exercises Favours Fa

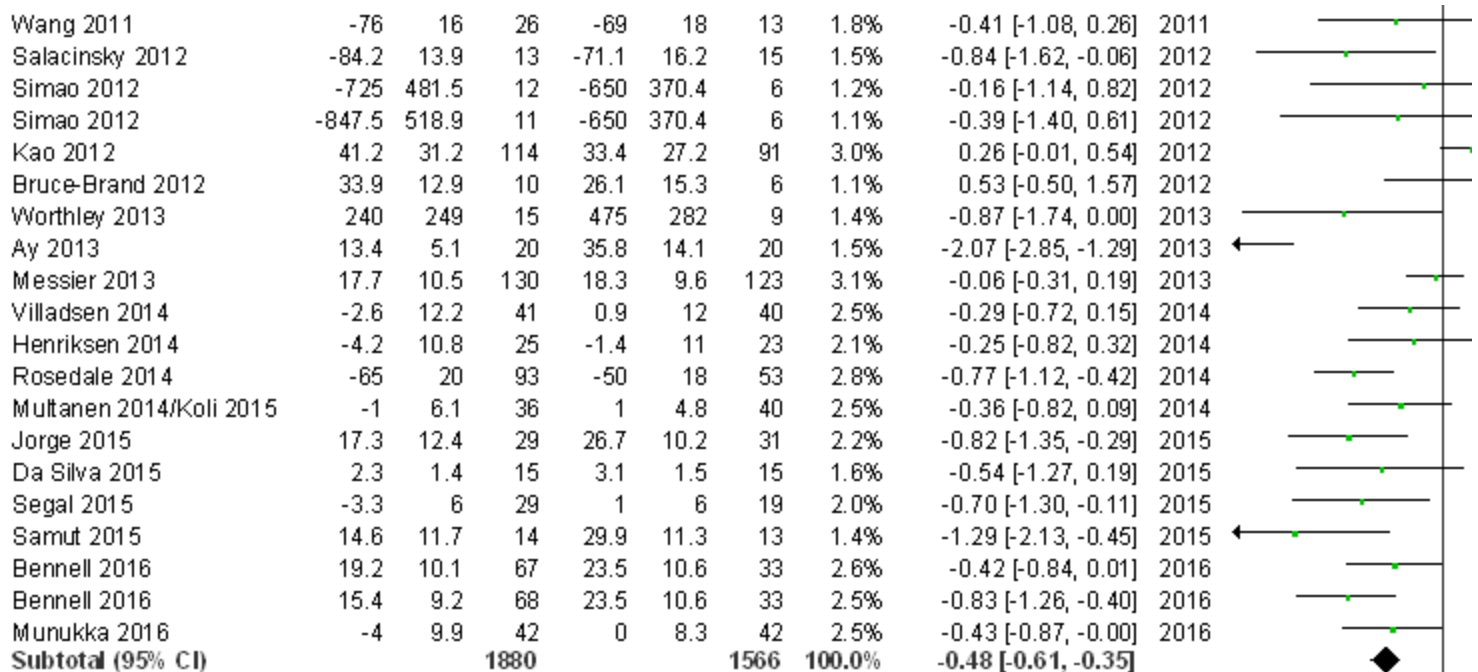
(E) Incomplete outcome data (missing data)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

Figuur 4 Meta-analyse en forest plot van het effect van gesuperviseerde oefentherapie bij knieartrose op gewrichtspijn (Verhagen 2016)

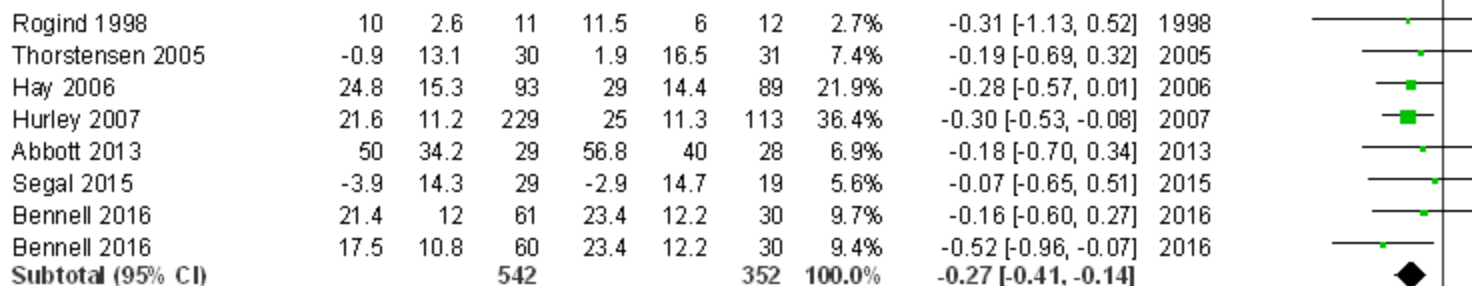
Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Alle 52 studies hebben functioneren gemeten; 42 studies presenteerden data direct na de interventie, en 11 studies presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie). Pijn werd meestal geëvalueerd met de WOMAC of KOOS, in 14 studies werd een alternatief meetinstrument gebruikt. De gepoolde effectschattingen waren op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil, SMD= 0,48 (95%BI=(0,35;0,61)) direct na de interventie, en 0,27 (0,14; 0,41) zes maanden na interventie (Figuur 5). Een vergelijkbaar beeld ontstaat wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (> 25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben: SMD= 0,54 (95%BI=(0,36;0,72)) direct na de interventie, en 0,30 (0,13; 0,47) zes maanden na interventie (tabel 2). In alle gevallen bevat de effectschatting (95% betrouwbaarheidsinterval) het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van 0,37, en direct na de interventie overtreft het gemiddelde effect de MCID. Vier studies evalueerden 'water-based' oefentherapie en exclusie van deze studies heeft geen noemenswaardige invloed op de effectschattingen: direct na de interventie bedraagt de effectschatting, SMD= 0,50 (95%BI=(0,36; 0,64)).

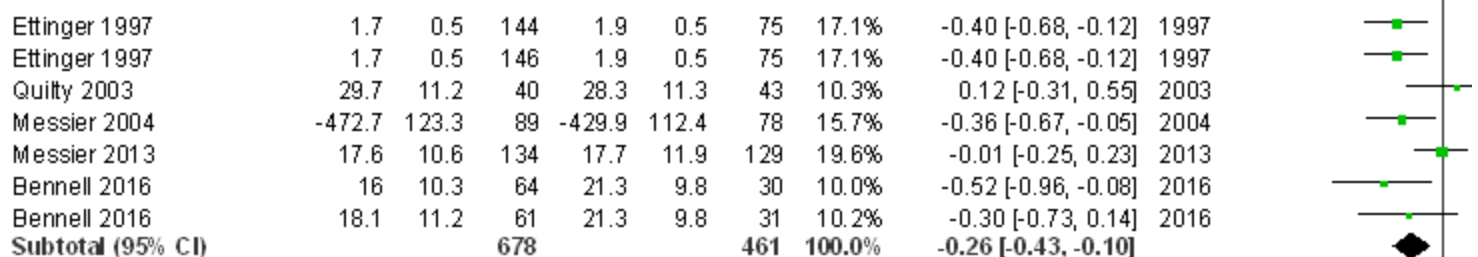




1.6.3 Six months after treatment



1.6.4 Twelve months after treatment



Test for subgroup differences: $\chi^2 = 6.23$, $df = 2$ ($P = 0.04$), $I^2 = 67.9\%$

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)

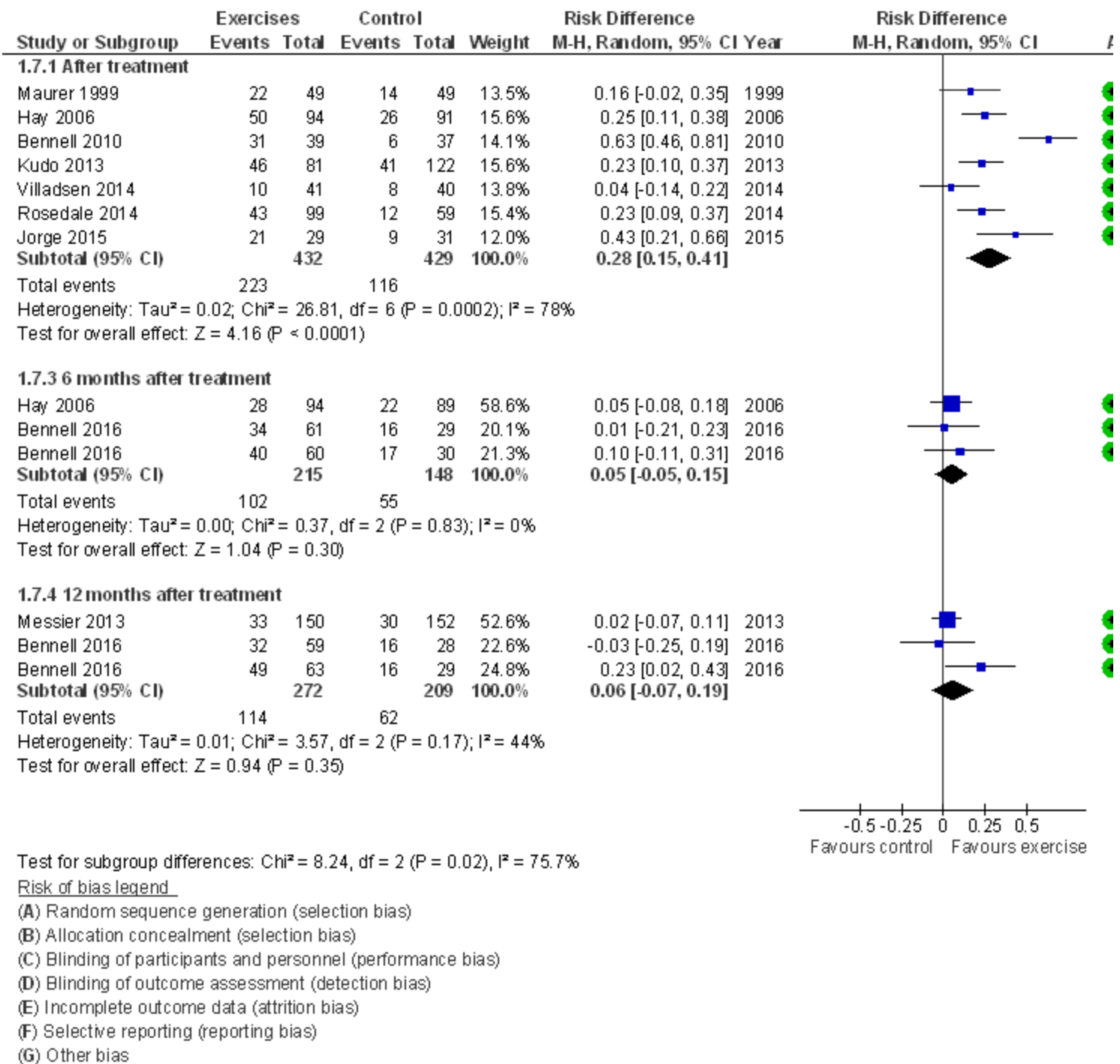
-1 -0.5 0
Favours exercises Favours surgery

- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 5 Meta-analyse en forest plot van het effect van gesuperviseerde oefentherapie bij knieartrose op fysiek functioneren (Verhagen 2016)

Responders (belangrijke uitkomstmaat)

Elf studies rapporteerden het aantal mensen dat baat had bij de behandeling (responder). Responders werden meestal gemeten met behulp van een 4, 5 of 11-punt schaal (global improvement), de overige studies bepaalden de responders op basis van de OMERACT-OARSI criteria, verbetering op de KOOS of WOMAC, of op basis van afwezigheid van pijn. In slechts twee van de elf studies werd het percentage responders optimaal gerapporteerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003). Direct post-interventie was er sprake van statistisch significant meer mensen die baat hadden van de oefentherapie: het percentage responders varieerde van 24 tot 79% in de interventiegroep, en 16-34% in de controlegroep (gemiddeld risicoverschil, RD=0,28 (95%BI= (0,15; 0,41); Figuur 6). De effectschatting (95% betrouwbaarheidsinterval) overtreft de door de GRADE working group voorgestelde default grens voor een klinisch relevant effect (de relatieve risico's liggen ver boven 1,25). Zes maanden na de interventie was er slechts sprake van een klein en niet statistisch significant verschil in het percentage responders, het percentage responders varieerde van 30-67% in de interventiegroep en 25 tot 57% in de controlegroep (RD=0,05; 95%BI= (-0,05; 0,15)). Het merendeel van de studies (70%) heeft een laag risico op bias, en het beperken van de meta-analyse tot deze studies heeft geen noemenswaardige invloed op de effectschatting. Geen van de studies betreft water-based oefentherapie.



Figuur 6 Meta-analyse en forest plot van het effect van gesuperviseerde oefentherapie bij knieartrose op percentage responders (Verhagen 2016).

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Kwaliteit van leven is gemeten in 21 studies: met de KOOS (10 studies), SF-36 (9 studies), of alternatief instrument (3 studies). De gepoolde effectschatting laat alleen direct post interventie een gering, maar statistisch significant resultaat zien in het voordeel van oefentherapie (SMD= 0,25; 95%BI=(0,11; 0,38)). Op alle andere meetmomenten wordt er geen effect van oefentherapie op kwaliteit van leven gevonden (op 6 maanden bedraagt SMD= 0,01; 95%BI= (-0,16; 0,18)). Een vergelijkbaar beeld ontstaat wanneer alleen de studies worden

gepoold die voldoende groot zijn (> 25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben: de effectschatting direct post-interventie is gering maar wel statistisch significant en in het voordeel van oefentherapie (SMD= 0,32; 95%BI= (0,12; 0,51)), terwijl 6 maanden na de interventie geen statistisch significant effect wordt gevonden (SMD= -0,04; 95%BI= (-0,23; 0,14)). Slechts vier studies evalueerden 'water-based' oefentherapie, en als de analyse wordt beperkt tot 'land-based' oefentherapie levert dit vergelijkbare effectschattingen op: SMD= 0,26 (95%BI= (0,11; 0,42)) direct post interventie en 0,01 (95%BI= (-0,16; 0,18)) op 6 maanden na de interventie.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Zes studies meldden dat bijwerkingen werden gemeten: In een studie zijn geen bijwerkingen gevonden, in de andere studies zijn 1 á 2 patiënten uitgevallen, veelal vanwege bijkomende en tijdelijke verergering van de pijn.

Therapietrouw (compliance; belangrijke uitkomstmaat)

Vijf studies rapporteren een percentage compliance (adherence) variërend tussen 66 tot 90%.

Tijd tot chirurgische interventie

In twee studies is geëvalueerd hoeveel mensen gedurende het onderzoek in aanmerking kwamen voor een nieuwe knie (Christensen 2015; Bennel 2016). In beide studies was de follow-up 12 maanden. In de oefentherapie groep kreeg 0%-1.5% van de patiënten een nieuwe knie, vergeleken met 1.6%-3.1% van de patiënten in de controle groep. Deze verschillen zijn in het voordeel van de oefentherapie, maar zijn niet klinisch relevant mogelijk vanwege de relatieve korte follow-up.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals gewrichtsstijfheid, kosten en zorggebruik werden niet als uitkomstmaat beschreven in de systematische review van Verhagen (2016).

Deelvraag-2: wat is de kosteneffectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie bij mensen met heup- of knieartrose op lange termijn?

Vijgen (2017) includeert zeven studies naar de kosteneffectiviteit van oefentherapie bij knie- en heupartrose. Twee studies zijn uitgevoerd in Nederland, drie in de UK, één in Canada en één in Nieuw-Zeeland. Eén studie keek alleen naar patiënten met heupartrose, twee studies betroffen patiënten met knie- of heupartrose en vier studies betroffen patiënten met knieartrose. Alle studies zijn trialbased economische evaluaties zonder modellering. De tijdshorizon is bij alle studies kort en varieert van 6 maanden tot 30 maanden. Hieronder worden de opzet en resultaten per studie kort besproken. Voor meer details, evidencetabellen en kwaliteitsbeoordelingen van de geïnccludeerde studies wordt verwezen naar de SR van Vijgen (2017; zie aanverwante producten).

Nederlandse economische studies

De meest recente kosteneffectiviteitsstudie betreft behandeling van Nederlandse patiënten van 45 jaar of ouder met **heupartrose** vanwege non-traumatische heupklachten en die voldeden aan de ACR criteria voor heupartrose (Tan 2016). Oefentherapie gesuperviseerd door een fysiotherapeut (12 sessies gedurende de eerste 3 maanden gevolgd door 3 booster sessies op 5, 7 en 9 maanden follow-up) en gecombineerd met

standaard huisartsenzorg ($n=101$ patiënten) wordt vergeleken met alleen standaard huisartsenzorg ($n=102$). De studie is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief over een tijdsduur van 1 jaar. Bij beoordeling op basis van de kwaliteitscriteria van Drummond (zie Vijgen 2017) blijkt de studie te voldoen aan 26 van de 35 criteria en is daarmee van goede kwaliteit. Zowel de interventie die onderzocht wordt (oefentherapie als aanvulling op standaard huisartsenzorg) als de vergelijkende behandeling komen goed overeen met de Nederlandse zorgverlening aan deze patiëntengroep. De incrementele totale kosten worden geschat op €607 (95% BI= (-2403; 993); statistisch niet significant) in het voordeel van oefentherapie: €98 lagere zorgkosten en €508 lagere productiviteitskosten per patiënt. Het minimale verschil in zorgkosten wordt vooral veroorzaakt door meer operaties in de controlegroep ($n=9$) dan in de interventiegroep ($n=6$) en dit heft de meerkosten van de oefentherapie op. Omdat er nauwelijks een verschil is in kwaliteit van leven tussen beide groepen (-0,006 QALY), lijkt er sprake van een gunstige kosteneffectiviteit. Uit onzekerheidsanalyses blijkt een kans van 33% dat oefentherapie tot positieve gezondheidseffecten leidt en een kans van 76% dat er kosten bespaard worden. Vanuit maatschappelijk perspectief en een willingness to pay (WTP) van €20.000 per QALY is de kans 68% dat oefentherapie kosteneffectief is ten opzichte van standaard huisartsenzorg, vanuit gezondheidszorgperspectief is de kans 47%.

Coupé (2007) is een minder recente Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie, en betreft patiënten die voldeden aan de ACR criteria en werden doorverwezen naar de fysiotherapeut voor hun **heup- of knieartrose**. Een combinatie van gedragstherapie en oefentherapie (12 weken combinatietherapie met 5 booster sessies) wordt vergeleken met de standaardzorg volgens de Nederlandse richtlijn van fysiotherapeuten (standaardfysiotherapie: advies, voorlichting en therapie, 12 weken behandeling). De studie is uitgevoerd vanuit zowel maatschappelijk als gezondheidszorg perspectief over een tijdsduur van 1 jaar. Omdat niet wordt vergeleken met standaard huisartsenzorg voldoet de studie strikt genomen niet aan de uitgangsvraag, maar Coupé (2007) geeft wel inzicht in de kosten en effecten (in QALY's) van oefentherapie. De studie voldoet aan 26 van de 35 kwaliteitsitems en is daarmee van goede methodologische kwaliteit. De incrementele totale kosten werden geschat op €773 (95% BI= (-2360; 772); statistisch niet significant) in het voordeel van de combinatietherapie: €500 lagere zorgkosten en €600 lagere productiviteitskosten per patiënt, maar €330 hogere informele zorgkosten. De totale effecten bedroegen 0,73 QALY in de combinatietherapie groep en 0,71 QALY in de standaard fysiotherapie groep, en verschillen daarmee nauwelijks tussen beide groepen (-0,02 QALY).

Buitenlandse economische studies

Marra (2014) is een Canadese studie bij patiënten van 50 jaar of ouder, met **pijn of stijfheid aan de knie** en met overgewicht ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Een multidisciplinaire interventie met oefentherapie wordt vergeleken met een begeleidingsprogramma georganiseerd vanuit de apotheek. De interventie bestond uit een vragenlijst, voorlichting, pijn medicatie, oefentherapie door een fysiotherapeut (2 keer per week a 6 weken deelname in een groep) en communicatie met huisarts. De standaardzorg betrof slechts voorlichting door middel van een voorlichtingsfolder. De studie voldoet aan 22 van de 35 kwaliteitscriteria is daarmee van voldoende methodologische kwaliteit. De kosteneffectiviteitsanalyse is gedaan vanuit maatschappelijk perspectief met een tijdshorizon van 6 maanden. De gemiddelde kosten per patiënt waren \$755 in de interventiegroep, en \$441 in de standaardzorg groep. In de interventiegroep werden 0,39 QALY's per patiënt gewonnen en in de

standaardzorg groep 0,36 QALY's. Deze resultaten leiden tot een incrementele kosteneffectiviteitsratio van \$14.903 per QALY. Uit de onzekerheidsanalyses bleek de kans 90% te zijn dat de multidisciplinaire interventie kosteneffectief is, bij een referentiewaarde van \$20.000 per QALY.

Pinto (2013) is een Nieuw-Zeelandse studie bij patiënten die met **heup- of knieartrose** (ACR criteria) bij de huisarts komen of die zijn doorverwezen naar een orthopedische polikliniek ter overweging van een operatie. Oefentherapie wordt vergeleken met standaardzorg (door huisarts en andere zorgverleners). De studie voldoet aan 27 van de 35 kwaliteitscriteria is daarmee van goede methodologische kwaliteit. De analyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief met een tijdshorizon van 1 jaar. De gemiddelde kosten per patiënt zijn \$6.286 in de standaardzorg groep en \$6.837 in de oefentherapie groep (verschil: \$552). De patiënt die standaard zorg krijgt wint 0,65 QALY's en de patiënt met oefentherapie 0,69 QALY's (verschil: 0,04). Er resulteert een deterministische kosteneffectiviteitsratio van \$23.365 per QALY van oefentherapie versus standaardzorg. Uit de onzekerheidsanalyses blijkt de kans 80% dat oefentherapie kosteneffectief, uitgaande van een referentiewaarde van \$20.000 per QALY. De subgroepanalyse waarbij de patiënten die een operatie ondergingen buiten beschouwing werden gelaten, resulteert in een gunstiger kosteneffectiviteit (\$163 per QALY).

Hurley (2007, 2012) is een UK studie bij patiënten van 50 jaar of ouder met **milde, matige of ernstige kniepijn** gedurende 6 maanden of langer. Gesuperviseerde oefentherapie op individuele basis of in groepsverband (twee keer per week gedurende 6 weken) wordt vergeleken met standaardzorg (zorg die de artsen in de UK het meest aangewezen achten). De studie uit 2007 betrof kosteneffectiviteit op de korte termijn (6 maanden) en de studie uit 2012 kosteneffectiviteit op de langere termijn (30 maanden). De korte termijn studie hanteert een maatschappelijk perspectief en voldoet aan 28 van de 35 kwaliteitscriteria en is daarmee van goede kwaliteit. De auteurs concluderen dat geïntegreerde oefentherapie met zelfmanagement (individueel of in groepsverband) een kosteneffectieve strategie lijkt ten opzichte van standaard huisartsenzorg. Als de maatschappij bereid is £1.900 (of meer) te betalen voor deze therapie dan is de kans op kosteneffectiviteit 90% (of meer). Bij £800 is die kans 50% en bij £0 is die kans slechts 5%. Groepstherapie reduceert de kosten en lijkt net zo effectief als individuele therapie. De lange termijn studie Hurley (2012) is van mindere methodologisch kwaliteit, onder andere door het ontbreken van algemeen toepasbare kosteneffectiviteitsresultaten met kosten per QALY, en doordat productiviteitskosten buiten beschouwing zijn gelaten. Deze studie hanteert een gezondheidszorg perspectief. De auteurs concluderen dat het oefentherapie programma leidt tot een beter fysiek functioneren in vergelijking met de standaard zorg (beoordeeld met behulp van de WOMAC), en dat dit voordeel van oefentherapie afneemt in de tijd maar wel stand houdt na 30 maanden. Na exclusie van een patiënt in de standaardzorg groep die na een knieoperatie ernstige complicaties kreeg, blijken de gemiddelde zorgkosten van beide groepen vrijwel gelijk, £982 bij standaardzorg en £1.018 bij oefentherapie.

Richardson (2006) is een UK studie bij patiënten met **knieartrose** die voldeden aan de ACR criteria en waren doorverwezen door de eerste of tweede lijn. Een oefenprogramma thuis in combinatie met oefentherapie wordt vergeleken met alleen een oefenprogramma thuis. De groepsgerichte oefentherapie vindt tweewekelijks plaats gedurende acht weken en wordt gesuperviseerd door een fysiotherapeut. De analyse is uitgevoerd vanuit gezondheidzorg (NHS) perspectief met een tijdshorizon van 12 maanden. De totale gemiddelde kosten per patiënt waren £440 voor de groepstherapie en £446 voor het thuisprogramma. Het verschil in effectiviteit is

gering (0,023 QALY's) en niet statistisch significant. Geconcludeerd wordt dat als de maatschappij bereid is £0 te betalen voor extra gezondheidswinst bij knieartrose, de kans 50% is dat groepsgerichte oefentherapie een kosteneffectieve interventie is ten opzichte van alleen oefentherapie thuis.

Samenvattend

De werkgroep beschouwt kosteneffectiviteit, met name kosteneffectiviteit op de lange termijn (vijf jaar) als een belangrijke uitkomstmaat, maar er werden geen studies gevonden naar kosteneffectiviteit met een voldoende lange tijdshorizon. De twee Nederlandse studies hebben een tijdshorizon van slechts een jaar. De buitenlandse studies zijn niet direct toepasbaar op de Nederlandse situatie met name vanwege verschillen in gezondheidszorgsystemen. Alleen de UK studie van Hurley (2012) heeft een tijdshorizon van meer dan een jaar, maar deze studie hanteert geen maatschappelijk maar een gezondheidszorg perspectief en is van mindere methodologische kwaliteit. De meest betrouwbare inzichten in de kosteneffectiviteit van oefentherapie kunnen worden ontleend aan de recente Nederlandse kosteneffectiviteit studie van Tan (2016) bij patiënten met heupartrose, die een statistisch niet significant verschil in incrementele totale kosten laat zien in het voordeel van oefentherapie in vergelijking met standaard huisartsenzorg, en een verwaarloosbaar verschil in kwaliteit van leven, bij een tijdshorizon van een jaar. In de overige geïnccludeerde studies ontstaat een zelfde beeld van mogelijk (gering) lagere kosten van oefentherapie bij een vergelijkbare of (gering) hogere effectiviteit. Op basis van de beschikbare literatuur kan derhalve alleen voorzichtig worden geconcludeerd dat oefentherapie voor de behandeling van knie- en heupartrose op de korte termijn mogelijk tot een gunstige kosteneffectiviteit zal leiden. Lange termijn modelstudies zijn noodzakelijk om een uitspraak te kunnen doen over de lange termijn kosteneffectiviteit van oefentherapie. In deze modelstudies zullen ook de kenmerken van de patiënten (artrose in één of meerdere gewrichten, comorbiditeit, leeftijd en tussentijdse chirurgische en niet-chirurgische behandelingen) moeten worden betrokken, omdat deze grote invloed hebben op de patiëntrelevante uitkomsten en daarmee mogelijk ook op de kosteneffectiviteit van oefentherapie.

Bewijskracht van de literatuur

Deelvraag-1: beoordeling van de bewijskracht (GRADE systematiek) is gebaseerd op Verhagen (2016; kolom 'GRADE-I' in tabel 1 en 2). De bewijskracht is bepaald per uitkomstmaat en is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. Vervolgens is de bewijskracht verlaagd als er sprake was van relevante tekortkomingen op een of meerdere GRADE domeinen: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatiebias (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). Verhagen (2016) gaat er bij beoordeling van de risk of bias vanuit dat vanwege het pragmatische design van de studies het ontbreken van blinding (in geen van de RCT's is de interventie geblindeerd) niet heeft geleid tot een relevante vertekening van de resultaten. De werkgroep volgt deze redenering met de kanttekening dat enige vertekening (al dan niet in het voordeel van oefentherapie) als gevolg van het ontbreken van blinding niet geheel kan worden uitgesloten. Verhagen (2016) hanteert strikte regels bij de beoordeling van de GRADE domeinen risk of bias (> 25% van de patiënten uit studies met een hoog RoB), inconsistentie (statistische heterogeniteit $I^2 > 40\%$, of < 75% van de patiënten rapporteert resultaten in dezelfde richting), en imprecisie (dichotome uitkomstmaat in < 300 patiënten of continue uitkomstmaat in < 400 patiënten). Idealiter vindt GRADE beoordeling plaats in relatie tot grenzen voor klinische besluitvorming, en wordt met name het domein imprecisie (mede) beoordeeld op basis van een eventuele overlap tussen de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) en de grens voor klinische besluitvorming (zie Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming onder Zoeken en selecteren; Hultcrantz 2017). Verhagen (2016) classificeert weliswaar de grootte van effecten als gering (SMD < 0,3), matig (SMD tussen 0,3

en 0,5) of groot ($SMD > 0,5$), maar hanteert deze grenzen niet bij de beoordeling van imprecisie. De richtlijnwerkgroep heeft besloten een MCID te hanteren van 0,37 (SMD) voor pijn en fysiek functioneren, en de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen voor de overige uitkomstmaten. Als deze grenzen worden gehanteerd bij het beoordelen van imprecisie, is er in veel gevallen sprake van overlap van de effectschattingen met de MCID, en moet in de meeste gevallen de bewijskracht met een niveau (verder) worden verlaagd (vergelijk kolommen 'GRADE-I' en 'GRADE-II' in tabel 1 en 2).

Deelvraag-2: de bewijskracht is beoordeeld met behulp van de generieke GRADE methode (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording), het startpunt was hoog. Voor de uitkomstmaat kosteneffectiviteit op de korte termijn is de bewijskracht laag: er is afgewaardeerd met twee niveaus vanwege ernstige imprecisie (een enkele Nederlandse studie; effectschatting overlapt met het nuleffect). Voor kosteneffectiviteit op de lange termijn (vijf jaar) is de bewijskracht zeer laag: er is met een extra niveau afgewaardeerd vanwege indirectheid (buitenlandse studie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag (beide deelvragen) te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van oefentherapie in vergelijking met geen oefentherapie bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup en/of knie in de eerste of tweede lijn?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiëntgerapporteerde gewrichtspijn (NRS, VAS; pijn subschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerde fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC knee score, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (zelfrapportage, percentage patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, fysiek functioneren en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik.

In afwijking van de NICE richtlijn Osteoarthritis (NICE 2014) wordt gewrichtsstijfheid niet als een cruciale maar als een belangrijke (niet-cruciale) uitkomstmaat benoemd, en bij de uitkomstmaat 'tijd tot chirurgische interventie' hanteert de werkgroep een bredere definitie die niet zoals bij NICE beperkt is tot alleen gewrichtsvervangende chirurgie.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

In toonaangevende systematische reviews van pijnmedicatie bij heup- en knieartrose wordt voor pijnreductie een minimaal klinisch relevant verschil (MCID, minimal clinically important difference) gehanteerd van 0,37 standaarddeviaties (da Costa 2017; Wandel 2010). Deze MCID is gebaseerd op de mediane MCID

(improvement) uit vier studies (Tabel 3; Salaffi 2004; Angst 2001, 2002; Eberle 1999) voor de uitkomstmaat pijn. Andere deels recentere studies geven een vergelijkbaar beeld, alhoewel er sprake is van een aanzienlijke spreiding (Tubach 2012; Bellamy 2015; Mills 2016; Angst 2017). Tabel 3 geeft een overzicht van MCID-waarden voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, en suggereert vergelijkbare MCID's voor pijn en fysiek functioneren.

Tabel 3

Auteur	Score	Pijn		Fysiek functioneren	
		MCID	Effect size	MCID	Effect size
Eberle 1999	VAS (0-100)	8.4*	?	-	-
Angst 2001	WOMAC (0-10)	0.75*	0.33	0.67	0.31
Angst 2002	WOMAC (0-10)	0.83*	0.39	0.80	0.37
Salaffi 2004	VAS (0-10)	1^	0.59	-	-
Tubach 2012	General Pain and Function (NRS 0-10) Normalized to 0-100	17*	0.94	12	0.6
Bellamy 2015	WOMAC (NRS 0-10) Normalized to 0-100	9*	0.43	6	0.43
Mills 2016	KOOS (100-0) 4 different methods for determining MCID used	4 [±]	0.21	2.5	0.13
		12¥	0.64	-1.5	-
		4.3^	0.23	8.17	0.43
		4.03*	0.21	7.64	0.37
Angst 2017	WOMAC (0-100) 5 different methods for determining MCID used	15 [±]	0.69	-	-
		8.74‡	0.41		
		7.09‡	0.33		
		13.51^	0.63		
		8.74*	0.41		

± Youden method (AUC optimal cutoff) method, ¥ 80% specific (AUC) method, ‡ bivariate linear regression, ‡ covariate linear regression, ^ mean change method Jaeschke, * mean change method Redelmeier = most common method and recommended (Angst 2017; Revicki 2008).

Wanneer de analyse wordt beperkt tot WOMAC en KOOS (de meest gebruikte en geadviseerde primaire uitkomstmaten bij artrose) en MCID's vastgesteld met de Redelmeier methode, zijn de minimale klinisch relevante effect sizes voor pijn (0,33; 0,39; 0,43; 0,21; 0,41) gemiddeld 0,35, en voor fysiek functioneren (0,31; 0,37; 0,43; 0,37) gemiddeld 0,37. De werkgroep heeft besloten aan te sluiten bij genoemde toonaangevende systematische reviews van pijnmedicatie bij heup- en knieartrose, en een MCID te hanteren van 0,37 voor gewrichtspijn. Op basis van de aanvullende analyse (tabel 3) is besloten voor fysiek functioneren eveneens een MCID van 0,37 te hanteren. Deze MCID's komen overeen met 7 tot 8 punten op een 0-100 meetschaal (subschaal van WOMAC, KOOS/ HOOS; genormaliseerd naar 0 tot 100) voor pijn of fysiek functioneren. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten,

en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz 2017).

Zoeken en selecteren (Methode)

Bij aanvang van de richtlijnontwikkeling is een oriënterende zoekactie uitgevoerd naar systematische reviews en richtlijnen met betrekking tot conservatieve behandeling van artrose aan heup of knie (zie werkwijze onder het tabblad verantwoording). Deze oriënterende zoekactie leverde twee recente Cochrane systematische reviews op, die de effecten van oefentherapie voor behandeling van artrose aan heup (Fransen 2014) en knie (Fransen 2015) analyseren en de literatuur dekken tot begin 2013. Voor deelvraag-1 is derhalve in de databases Medline (via OVID) en Cinahl (via Ebsco) op 3 maart 2016 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2013 naar (systematische reviews van) gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van oefentherapie bij behandeling van mensen met heup- of knieartrose. Omdat de literatuuranalyse uiteindelijk is gebaseerd op een systematische review uitgevoerd in opdracht van het Zorginstituut Nederland (zie later in de tekst), is de zoekverantwoording (tabblad Verantwoording) van de eigen zoekactie alleen vermeld ten behoeve van een toekomstige revisie van de richtlijnmodule. Voor deelvraag-2 is een aparte zoekactie uitgevoerd waarin op 30 september 2016 vanaf 2010 is gezocht naar (systematische reviews van) origineel onderzoek naar de kosteneffectiviteit van oefentherapie bij behandeling van mensen met heup- of knieartrose. Deze analyse van de kosteneffectiviteit van oefentherapie (Vijgen 2017) maakte deel uit van een parallel project naar de plaats van kosteneffectiviteit in Nederlandse richtlijnen.

Tijdens de richtlijnontwikkeling is in opdracht van het Zorginstituut Nederland in het kader van een beoordeling van 'stand van de wetenschap en praktijk' een systematische review uitgevoerd naar de waarde van oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij artrose van heup of knie in vergelijking met gebruikelijke zorg. Deze SR (Verhagen 2016) betreft onder andere een update van de twee Cochrane systematische reviews naar oefentherapie bij artrose aan heup of knie (Fransen 2014, 2015) die de literatuur dekt tot 1 augustus 2016.

Beantwoording van deelvraag-1 is gebaseerd op de SR van Verhagen (2016), en beantwoording van deelvraag-2 op de SR (Vijgen 2017; zie aanverwante producten) uitgevoerd in het parallelle project naar de plaats van kosteneffectiviteit in Nederlandse richtlijnen. Voor de beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) van de studies geïnccludeerd in deze SR's en de studiekarakteristieken en resultaten wordt verwezen naar de respectievelijke systematische reviews.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie

Bij mensen met artrose van heup of knie leidt gesuperviseerde oefentherapie, mogelijk op korte termijn en waarschijnlijk op langere termijn, tot een duidelijke verbetering van pijn en fysiek functioneren, hoewel de algehele kwaliteit van leven niet of nauwelijks wordt beïnvloed (met uitzondering van een gunstig effect op de kwaliteit van leven bij mensen met knieartrose op de korte termijn). Afgezien van de gunstige effecten specifiek op de heup- of kniefunctie (fysiek functioneren) draagt oefentherapie bij aan het behoud en verbeteren van het dagelijks functioneren en de hoeveelheid lichaamsbeweging, waarmee gezondheidsproblemen samenhangend met lichamelijke inactiviteit kunnen worden voorkomen of verminderd. Dit betreft bijvoorbeeld valproblematiek of klachten samenhangend met artrose in andere gewrichten.

Er worden niet of nauwelijks bijwerkingen van gesuperviseerde oefentherapie gerapporteerd. Gedurende de weken waarin een oefenprogramma wordt uitgevoerd is de afname van de ervaren gewrichtspijn lineair, terwijl de (spier)pijn die kan optreden direct in aansluiting op elke oefensessie afneemt met de tijd (Sandal 2016). Mensen met artrose van heup of knie vormen een zeer heterogene groep, met name wat betreft de aanwezigheid van klinisch significante comorbiditeit. Dit kan zowel het voorkomen van artrose in meerdere gewrichten betreffen (polyartrose), alsook non-musculoskeletale comorbiditeit. Dergelijke patiënten zijn in de studies die zijn opgenomen in de bij deze richtlijn betrokken reviews veelal geëxcludeerd, terwijl comorbiditeit in de totale groep veel voorkomt. Bij knieartrose is aangetoond dat het in deze groep aanbieden van oefentherapie volgens een gestandaardiseerd protocol om te bepalen of er absolute contra-indicaties zijn en, in het geval van relatieve contra-indicaties, een systematische aanpak voor het aanpassen van de oefeningen, praktisch haalbaar en veilig is en effectiever dan reguliere zorg (zie module Beleid bij specifieke subgroepen; de Rooij 2017).

Kwaliteit van het bewijs

Voor de effecten van gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met symptomatische heupartrose of symptomatische knieartrose geldt een redelijke kwaliteit van bewijs ('bewijskracht') voor zowel vermindering van pijn als verbetering van fysiek functioneren op de langere termijn. Daarmee is de overall kwaliteit van bewijs voor de effecten van gesuperviseerde oefentherapie op de cruciale uitkomstmaten (pijn en fysiek functioneren) eveneens redelijk (de op een na hoogste gradering in de GRADE methodiek). Het aangetoonde effect van oefentherapie bij artrose van heup of knie is klinisch relevant, en ligt in de orde van grootte van het effect van pijnstillende medicatie. De geobserveerde verschillen in de kwaliteit van het bewijs voor de effectiviteit van oefentherapie tussen heup- en knieartrose, met name op korte termijn (direct na de interventie; zie Conclusies op tabblad Onderbouwing) hangen deels samen met het gegeven dat er veel meer studies zijn verricht bij knieartrose dan bij heupartrose. Het kwaliteitsoordeel werd in de meeste studies nadelig beïnvloed door de mogelijke risk op bias door het niet (kunnen) blinderen van patiënten en onderzoekers en de uitkomstmetingen. Deze beperking is deels inherent aan het uitvoeren van gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met non-farmacologische interventies.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De keuze om wel of niet aan een programma deel te nemen moet met de patiënt samen gemaakt zijn, op basis van de doelen en mogelijkheden. Het is belangrijk om voor aanvang van het programma met de patiënt de doelen samen te bespreken, en realistische verwachtingen te scheppen. Voor patiënten is vaak niet duidelijk of oefentherapie bedoeld is om de klachten te verhelpen, of om het huidige niveau te behouden en verergering van de klachten te voorkomen (zie Samenvatting focusgroepen onder aanverwant). Sommige patiënten zien

oefentherapie als 'wachtkamer voor een operatie', en als tijdverspilling. Dat komt de therapietrouw niet ten goede. Relevante aspecten voor de uitvoering van het programma zijn onder andere voorkeuren van patiënten voor individuele of groepsbehandeling, en het al dan niet gebruik wensen te maken van aanvullende begeleiding in de vorm van telefonische contacten en/of eHealth (e-mail, Apps, interactieve websites). De tijd en de middelen die mensen met artrose ter beschikking hebben kunnen ook een rol spelen bij de keuze en uitvoering van het oefenprogramma, evenals eerdere ervaringen met oefentherapie. Belangrijk is dat de inhoud en vorm van het oefenprogramma goed aansluiten bij individuele voorkeuren voor bepaalde vormen van sport of lichaamsbeweging, inclusief de lichamelijke activiteit in het kader van dagelijkse activiteiten, om de kans op bestendiging na afloop van het gesuperviseerde gedeelte van het oefenprogramma te vergroten.

Aanvaardbaarheid voor overige relevante stakeholders

Oefentherapie is bij artrose van heup en knie een gangbare behandeling en wordt, gezien de bewezen effectiviteit, aanbevolen in verschillende internationale richtlijnen (zie Fernandes 2013). Desondanks laten het gebruik en de toepassing ervan ruimte voor verbetering. Onderzoek heeft laten zien dat kennis en attitude van zorgverleners ten aanzien van oefentherapie bij artrose van heup of knie een rol spelen bij het ondergebruik ervan (Smink 2013; Hofstede 2015, 2016; Selten 2017). Bij de behandeling van heup- en knieartrose zijn vaak meerdere zorgverleners betrokken, zoals de huisarts, fysiotherapeut of oefentherapeut Mensendieck of Cesar en eventueel praktijkondersteuner, diëtist, ergotherapeut, revalidatiearts en orthopedisch chirurg. Het is van groot belang dat alle zorgverleners dezelfde informatie en adviezen met betrekking tot het gebruik en de te verwachten effecten van oefentherapie verstrekken. Parallel aan de ontwikkeling van de huidige richtlijn is de KNGF richtlijn Artrose heup-knie herzien. In deze herziene richtlijn die tot stand is gekomen in samenwerking met de VvOCM wordt extra aandacht besteed aan de praktische uitvoering van de oefentherapie, teneinde de kwaliteit ervan te verbeteren en te borgen. Zo worden onder andere uitgewerkte voorbeelden van in onderzoek bewezen effectieve oefentherapeutische interventies aangeboden.

Kosten (middelenbeslag)

Oefentherapie reduceert de gewrichtspijn en verbetert het fysiek functioneren, heeft geen belangrijke nadelen en mogelijk een gunstige kosteneffectiviteit. Hiermee lijken de netto gunstige effecten de middelen zeker waard. In de kosteneffectiviteitsstudies betrokken in de systematische review (Vijgen 2017; zie Samenvatting literatuur) is oefentherapie vergeleken met standaard zorg. Er zijn daarnaast een aantal studies verricht waarin oefentherapie bij patiënten met een indicatie voor een totale gewrichtsprothese werd vergeleken met gewrichtsvervangende chirurgie. Hieruit bleek dat in een substantieel deel van de patiënten de operatie, al dan niet tijdelijk, kon worden uitgesteld (Skou 2015; Svege 2015). Omdat de indicatiestelling voor gewrichtsvervangende operaties gebaseerd is op relatieve criteria, zijn de bevindingen ook relevant voor patiënten bij wie deze indicatie (nog) niet is gesteld. De Nederlandse Orthopaedische Vereniging stelt dat voordat chirurgische therapie wordt overwogen oefentherapie, met een adequate inhoud en dosering, moet worden toegepast (document 'Verstandige keuzes binnen de orthopedie'; NOV 2017). Zorginstituut Nederland heeft een budget impact analyse (BIA) uitgevoerd naar het financieel effect dat het opnemen van oefentherapie bij heup- en knieartrose in het basispakket zal hebben op het Budgettair Kader Zorg (BKZ), met een tijdshorizon van vier jaar (ZiN 2017). Er wordt een drietal scenario's onderzocht: 8 zittingen oefentherapie in groep van 5-10 personen (laagste kostenscenario), 10 zittingen oefentherapie in groep van 3 personen (middelmattige kosten scenario) en 12 individuele zittingen oefentherapie (maximale kosten scenario). In het maximale kosten scenario wordt de totale budget impact van het vergoeden van oefentherapie bij heup- en knieartrose vanuit de basisverzekering over de jaren 2017-2020

geschat op een besparing van €1,1 miljoen in het eerste jaar tot €1,2 miljoen in het vierde jaar. In het laagste kostenscenario en middelmatige kostenscenario worden naar verwachting grotere besparingen gerealiseerd van €5 miljoen tot €11 miljoen per jaar. Deze budget impact analyses zijn opgesteld door bepaalde aannames te maken, die (momenteel) in de praktijk niet of zeer moeilijk te controleren of te kwantificeren zijn. Het Zorginstituut Nederland geeft in haar budget impact analyse aan dat de daadwerkelijke financiële gevolgen van het vergoeden van oefentherapie bij heup- en knieartrose vanuit de basisverzekering de komende jaren middels een evaluatie zullen worden onderzocht.

Haalbaarheid

Belemmeringen voor de implementatie van oefentherapie bij artrose van heup en knie zijn in eerder onderzoek in kaart gebracht. Naast de hierboven genoemde aspecten van kennis en attitude van de zorgverleners (Sminck 2013; Hofstede 2015, 2016; Selten 2017) en de beperkte beschikbaarheid van bewezen effectieve (groeps)oefentherapie programma's voor deze specifieke doelgroep speelt ook de attitude van patiënten ten aanzien van conservatieve behandeling en zelfmanagement een rol (Selten 2017). Een belangrijk aspect vormt ook de financiering van oefentherapie; tot voor kort was fysio- en oefentherapie voor mensen met heup- of knieartrose uitsluitend opgenomen in het aanvullende pakket. Hoewel in 2017 het besluit is genomen tot opname van fysio- en oefentherapie in het basispakket voor deze doelgroep (Staatsblad 2017) is er sprake van een beperkt aantal zittingen (n=12) en gaat het gebruik ten koste van het eigen risico. Hiermee zal er nog steeds een drempel voor optimaal gebruik blijven bestaan.

Rationale (balans tussen voor- en nadelen van de interventie)

Bij mensen met artrose van heup of knie leidt gesuperviseerde oefentherapie, mogelijk op korte termijn en waarschijnlijk op langere termijn, tot een duidelijke verbetering van pijn en fysiek functioneren, terwijl kwaliteit van leven niet of nauwelijks wordt beïnvloed (met uitzondering van een gunstig effect op de kwaliteit van leven bij mensen met knieartrose op de korte termijn). Er worden niet of nauwelijks bijwerkingen van gesuperviseerde oefentherapie gerapporteerd. Oefentherapie leidt bij heup- en knieartrose hoogst waarschijnlijk tot kostenbesparingen, voornamelijk doordat gewrichtsvervangende chirurgie hiermee kan worden uitgesteld of zelfs voorkomen. Gezien de gunstige uitkomsten van oefentherapie is het belangrijk dat alle betrokken zorgverleners het belang en de te verwachten effectiviteit van oefentherapie tijdig, actief en eenduidig inbrengen in de gezamenlijke besluitvorming over de behandeling. De uitvoering van de oefentherapie moet voldoen aan de minimale eisen om gezondheidseffecten op korte en lange termijn te bewerkstelligen en te behouden, waarbij rekening gehouden moet worden met eventueel aanwezige comorbiditeit en met de wensen, voorkeuren en mogelijkheden van de patiënt. Voor de behandeling van patiënten met artrose van heup- en/of knie en comorbiditeiten die van invloed zijn op het functioneren, dient de fysio- of oefentherapeut over specifieke kennis en vaardigheden betreffende het aanbieden van oefentherapie aan patiënten met deze comorbiditeiten te beschikken. Hierbij geldt de algemene stelregel 'onbekwaam is onbevoegd'..

Optimale samenstelling van de interventie

De onderzochte oefentherapeutische interventies in de studies in de systematische review (Verhagen 2016; zie Samenvatting literatuur) varieerden met betrekking tot de zogenaamde FITT factoren (Frequentie, Intensiteit, Type en Tijdsduur). Er werden echter alleen studies in betrokken waarin oefentherapie met geen of een andere dan oefentherapeutische interventie werd vergeleken. Het aantal studies waarin verschillende oefentherapeutische interventies bij heup- en knieartrose wel direct met elkaar worden vergeleken is gering.

Daarom kan niet op grond van vergelijkend onderzoek worden vastgesteld welke kenmerken van het oefenprogramma tot het grootste effect leiden. Wanneer echter wordt gekeken naar overeenkomstige kenmerken van de interventies in de studies in de systematische review (Verhagen 2016), dan blijken spierkrachttraining, training van het uithoudingsvermogen (aerobe training), oefeningen gericht op gewrichtsmobiliteit en lenigheid en functionele training (bv. trainen van lopen en traplopen, balans en stabiliteit) deel uit te maken van de meeste programma's. Daarom mag verondersteld worden dat oefentherapie die dit type oefeningen omvat, en waarbij de uitvoering voldoet aan de minimale fysiologische eisen die aan dergelijke oefeningen worden gesteld om effect te kunnen sorteren, in de praktijk toegepast dient te worden. Dit laatste veronderstelt dat de gesuperviseerde oefentherapie wordt gecombineerd met een oefenprogramma voor thuis. Bij voorkeur voldoet de combinatie van de gesuperviseerde oefeningen en de oefeningen voor thuis aan de normen voor gezond beweeggedrag voor de algehele bevolking, bijvoorbeeld zoals gedefinieerd door de American College of Sports Medicine (ACSM; Garber 2011), inclusief de bij het type oefening behorende minimale intensiteit, duur, aantal herhalingen en frequentie (ACSM 2013; Bartholdy 2017). Het starten en volhouden van een bij de aandoening en de overig gezondheidstoestand passend beweegprogramma impliceert in veel gevallen een gedragsverandering. Om een blijvende verandering van het beweeggedrag te bewerkstelligen dient het oefenprogramma bewezen werkzame elementen op het gebied van het beïnvloeden van motivatie en zelfregulatie te bevatten, zoals bijvoorbeeld het stellen van doelen, zelf-monitoring, regelmatige evaluatie en betrokkenheid van de omgeving (Dobson 2016; Knittle 2012). Rekening houdend met de minimale eisen waaraan de inhoud en de dosering van het oefenprogramma moet voldoen, alsmede de gedragsmatige componenten en de wensen, voorkeuren en mogelijkheden van de patiënt, kan er variatie zijn in de wijze waarop het programma wordt aangeboden, dat wil zeggen in individueel of groepsverband, of al dan niet gebruik makend van blended therapy, dat wil zeggen combinaties van face-to-face behandeling en bijvoorbeeld telefonische of e-mail contacten of Apps. Voor patiënten met ernstige beperkingen in dagelijks leven en/of met een combinatie van ernstige fysieke en psychosociale problematiek waarbij de inzet van meerdere professionals gelijktijdig nodig is, is verwijzing naar de medisch-specialistische revalidatiebehandeling een optie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. American College of Sports Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 9th revised North American ed 2013.

Angst F, Aeschlimann A, Angst J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies. J Clin Epidemiol. 2017 ;82:128-136. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.016. Epub 2016 Dec 14. PubMed PMID: 27986610.

Angst F, Aeschlimann A, Michel BA, et al. Minimal clinically important rehabilitation effects in patients with osteoarthritis of the lower extremities. J Rheumatol. 2002 Jan;29(1):131-8. PubMed PMID: 11824949.

Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement

instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum.* 2001 ;45(4):384-91. PubMed PMID: 11501727.

Bartholdy C, Juhl C, Christensen R, et al. The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 ;47(1):9-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.007. Epub 2017 Mar 18. Review. PubMed PMID: 28438380.

Bellamy N, Hochberg M, Tubach F, et al. Development of multinational definitions of minimal clinically important improvement and patient acceptable symptomatic state in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 ;67(7):972-80. doi: 10.1002/acr.22538. PubMed PMID: 25581339.

Bieler T, Siersma V, Magnusson SP, et al. In hip osteoarthritis, Nordic Walking is superior to strength training and home-based exercise for improving function. *Scand J Med Sci Sports.* 2017 ;27(8):873-886. doi: 10.1111/sms.12694. Epub 2016 Apr 30. PubMed PMID: 27129607.

Coupé VM, Veenhof C, van Tulder MW, et al. The cost effectiveness of behavioural graded activity in patients with osteoarthritis of hip and/or knee. *Ann Rheum Dis.* 2007 ;66(2):215-21. Epub 2006 Jul 31. PubMed PMID: 16880195.

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0. PubMed PMID: 28699595.

de Rooij M, van der Leeden M, Cheung J, et al. Efficacy of Tailored Exercise Therapy on Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis and Comorbidity: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 ;69(6):807-816. doi: 10.1002/acr.23013. Epub 2017 Apr 24. PubMed PMID: 27563831.

Dobson F, Bennell KL, French SD, et al. Barriers and Facilitators to Exercise Participation in People with Hip and/or Knee Osteoarthritis: Synthesis of the Literature Using Behavior Change Theory. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016 ;95(5):372-89. doi: 10.1097/PHM.0000000000000448. Review. PubMed PMID: 26945211.

Eberle E, Ottlinger B. Clinically relevant change and clinically relevant difference in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(5):502-3. PubMed PMID: 10489324.

Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 ;72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745. Epub 2013 Apr 17. PubMed PMID: 23595142.

Fransen M, McConnell S, Harmer AR, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 9;1:CD004376. doi: 10.1002/14651858.CD004376.pub3. Review. PubMed PMID: 25569281.

Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, et al. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 22;(4):CD007912. doi: 10.1002/14651858.CD007912.pub2. Review. PubMed PMID: 24756895.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 ;43(7):1334-59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf. PubMed PMID: 21694556.

Hofstede SN, Marang-van de Mheen PJ, Vliet Vlieland TP, et al. Barriers and Facilitators Associated with Non-Surgical Treatment Use for Osteoarthritis Patients in Orthopaedic Practice. *PLoS One.* 2016 Jan 22;11(1):e0147406. doi: 10.1371/journal.pone.0147406. eCollection 2016. PubMed PMID: 26799974; PubMed Central PMCID: PMC4723077.

Hofstede SN, Vliet Vlieland TP, van den Ende CH, et al. Variation in use of non-surgical treatments among osteoarthritis patients in orthopaedic practice in the Netherlands. *BMJ Open.* 2015 Sep 9;5(9):e009117. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009117. PubMed PMID: 26353874; PubMed Central PMCID: PMC4567674.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184.

Hurley MV, Walsh NE, Mitchell H, et al. Long-term outcomes and costs of an integrated rehabilitation program for chronic knee pain: a pragmatic, cluster randomized, controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 ;64(2):238-47. doi: 10.1002/acr.20642. PubMed PMID: 21954131.

Hurley MV, Walsh NE, Mitchell HL, et al. Economic evaluation of a rehabilitation program integrating exercise, self-management, and active coping strategies for chronic knee pain. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15;57(7):1220-9. PubMed PMID: 17907207.

KNGF (2018). Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie. Richtlijn Artrose Heup-Knie. Herziene versie. Link:

<https://www.kngf.nl/kennisplatform/richtlijnen/artrose-heup-knie>

Knittle K, De Gucht V, Maes S. Lifestyle- and behaviour-change interventions in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 ;26(3):293-304. doi: 10.1016/j.berh.2012.05.002. Review. PubMed PMID: 22867927.

Marra CA, Grubisic M, Cibere J, et al. Cost-utility analysis of a multidisciplinary strategy to manage osteoarthritis of the knee: economic evaluation of a cluster randomized controlled trial study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 ;66(6):810-6. doi: 10.1002/acr.22232. PubMed PMID: 24249680.

Mills KA, Naylor JM, Eyles JP, et al. Examining the Minimal Important Difference of Patient-reported Outcome Measures for Individuals with Knee Osteoarthritis: A Model Using the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. *J Rheumatol*. 2016 ;43(2):395-404. doi: 10.3899/jrheum.150398. Epub 2016 Jan 15. PubMed PMID: 26773118.

NICE (2014). Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline (CG177). February 2014. Link:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (geraadpleegd op 10 augustus 2017)

NOV (2017). Verstandige keuzes binnen de orthopedie. Link:

https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Verstandige%20Keuzes%20NOV_definitief.pdf (Accessed December 8, 2017)

Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, et al. OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.

Pinto D, Robertson MC, Abbott JH, et al. MOA Trial Team. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee. 2: economic evaluation alongside a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Oct;21(10):1504-13. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.014. Epub 2013 Jun 27. PubMed PMID: 23811491.

Revicki D, Hays RD, Cella D, et al. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008 ;61(2):102-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.03.012. Epub 2007 Aug 3. Review. PubMed PMID: 18177782.

Richardson G, Hawkins N, McCarthy CJ, et al. Cost-effectiveness of a supplementary class-based exercise program in the treatment of knee osteoarthritis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006 Winter;22(1):84-9. PubMed PMID: 16673684.

Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004 ;8(4):283-91. PubMed PMID: 15207508.

Sandal LF, Roos EM, Bøgesvang SJ, et al. Pain trajectory and exercise-induced pain flares during 8 weeks of neuromuscular exercise in individuals with knee and hip pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Apr;24(4):589-92. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.002. Epub 2015 Nov 10. PubMed PMID: 26564575.

Selten EMH, Vrieseckolk JE, Nijhof MW, et al. Barriers Impeding the Use of Non-pharmacological, Non-surgical Care in Hip and Knee Osteoarthritis: The Views of General Practitioners, Physical Therapists, and Medical Specialists. *J Clin Rheumatol*. 2017 ;23(8):405-410. doi: 10.1097/RHU.0000000000000562. PubMed PMID: 28926466.

Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1597-606. doi: 10.1056/NEJMoa1505467. PubMed PMID: 26488691.

Smink AJ, Bierma-Zeinstra SM, Dekker J, et al. Agreement of general practitioners with the guideline-based stepped-care strategy for patients with osteoarthritis of the hip or knee: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 Mar 11;14:33. doi: 10.1186/1471-2296-14-33. PubMed PMID: 23497253; PubMed Central PMCID: PMC3602050.

Staatsblad (2017). Besluit van 14 september 2017, houdende wijziging van het Besluit zorgverzekering in verband met het zorgpakket Zvw 2018. Link: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stb-2017-349.html> (geraadpleegd 8 dec 2017)

Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K. Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip. *Clin J Pain*. 2004 May;20(3):179-85. PubMed PMID: 15100594.

Svege I, Nordsletten L, Fernandes L, et al. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 ;74(1):164-9. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203628. Epub 2013 Nov 19. PubMed PMID: 24255546.

Tan SS, Teirlinck CH, Dekker J, et al. Cost-utility of exercise therapy in patients with hip osteoarthritis in primary care. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 ;24(4):581-8. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.010. Epub 2015 Nov 24. PubMed PMID: 26620092.

Teirlinck CH, Luijsterburg PA, Dekker J, et al. Effectiveness of exercise therapy added to general practitioner care in patients with hip osteoarthritis: a pragmatic randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 ;24(1):82-90. doi:

10.1016/j.joca.2015.07.023. Epub 2015 Aug 5. PubMed PMID: 26254237.

Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 ;64(11):1699-707. doi: 10.1002/acr.21747. PubMed PMID: 22674853.

Verhagen AP, Reijneveld-van de Vendel E, Teirlinck CH., et al. Bierma-Zeinstra SMA (2016). Effectiviteit oefentherapie voor patiënten met heup- of knieartrose. Eindrapport voor het Zorginstituut Nederland. In: 'Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval' (pagina 91-258). Zorginstituut Nederland. Link: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/03/13/fysio--en-oefentherapie-bij-artrose-aan-heup-en-knie-reumatoide-artritis-en-spondyloartritis-en-radiculair-syndroom-hernia-met-motorische-uitval> (geraadpleegd 31 mei 2018).

Vijgen SMC, et al. (2017). Systematische review van economische evaluaties van oefentherapie bij knie en heupartrose. Ten behoeve van de herziening van de klinische richtlijn. (zie bijlage-1)

Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675. Review. PubMed PMID: 20847017

ZiN (2017). Budget Impact Analyse: oefentherapie bij heup- en knieartrose. In: 'Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval' (pagina 512-522). Zorginstituut Nederland. Link: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/03/13/fysio--en-oefentherapie-bij-artrose-aan-heup-en-knie-reumatoide-artritis-en-spondyloartritis-en-radiculair-syndroom-hernia-met-motorische-uitval> (geraadpleegd 31 mei 2018).

Pijnmedicatie (oraal, dermaal) bij artrose aan heup of knie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale strategie voor medicamenteuze pijnstilling bij patiënten met artrose van heup of knie?

Deelvragen

1. Wat is de optimale strategie voor pijnstilling bij patiënten met artrose van de knie?
2. Wat is de optimale strategie voor pijnstilling bij patiënten met artrose van de heup?

Aanbeveling

Pijnmedicatie bij knie- of heupartrose

Bepreek met de patiënt met symptomatische knie- of heupartrose:

- de voor- en nadelen van de pijnmedicatie inclusief de mogelijke risico's van gebruik van pijnmedicatie;
- de te verwachten werkzaamheid van pijnmedicatie;
- de overige mogelijkheden om pijn te verlichten (gezond bewegen, oefentherapie, gewichtsverlies bij overgewicht; zie de modules 'Oefentherapie', 'Educatie en informatie' en 'Geïntegreerd beleid').

Beslis samen met de patiënt wat de best passende pijnmedicatie is, volg hierbij onderstaande stappen. Ga bij onvoldoende pijnstilling, contra-indicaties of een specifieke indicatie over naar de volgende stap.

1. start bij heupartrose met paracetamol, en bij knieartrose met paracetamol of een dermale NSAID (eventueel in combinatie met paracetamol);
2. wissel naar een orale NSAID en bij risicogroepen naar een orale NSAID in combinatie met een maagbeschermer*1,2;
3. overweeg bij onvoldoende effect om te wisselen naar een alternatieve NSAID;
4. bouw de pijnmedicatie af bij het (grotendeels) verdwijnen van symptomen, bij voorkeur binnen tien dagen na start van de behandeling.

Overweeg behandeling met een zwakwerkend opioïd (tramadol) bij patiënten met heup- of knieartrose waarbij NSAID's onvoldoende effectief of gecontra-indiceerd zijn*3.

Overweeg bij patiënten met ernstige en chronische pijn van heup- of knieartrose die refractair zijn voor reguliere pijnmedicatie, een proefbehandeling met duloxetine.

Verwijs de patiënt met ernstige en chronische pijn van heup- of knieartrose bij onvoldoende resultaat van conservatieve behandeling:

- bij (waarschijnlijkheids)indicatie voor gewrichtsvervangingschirurgie: naar de orthopedisch chirurg.
- bij ontbreken van een (waarschijnlijkheids)indicatie voor gewrichtsvervangingschirurgie: naar een pijnbehandelcentrum met specifieke expertise op het gebied van de behandeling van mensen met

chronische pijnklachten van het bewegingsapparaat.

Evalueer periodiek de behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling.

Begeleid de patiënt in zijn medicatiegebruik met aandacht voor polyfarmacie, (angst voor) bijwerkingen, praktische gebruiksproblemen en therapietrouw, en zorg voor een goede verslaglegging en overdracht van medicatiegegevens.

*1 Schrijf bij een niet-selectief NSAID een maagbeschermer voor bij:

- alle patiënten van 70 jaar of ouder; of
- patiënten met een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis (ongeacht de leeftijd); of
- bij 2 of meer van de volgende risicofactoren:
 - leeftijd tussen 60 en 70 jaar;
 - ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes;
 - hoge dosering van een niet-selectief NSAID;
 - gebruik van comedatie met een hoger risico op maagcomplicaties.

Zie voor verdere informatie de NHG-Standaard Maagklachten (NHG 2013).

*2 Wees terughoudend met orale NSAID's bij kwetsbare ouderen vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen. Houd rekening met het gastro-intestinale en cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt. Schrijf de orale NSAID zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke effectieve dosering voor, zorg voor een adequate follow-up en monitor bijwerkingen zorgvuldig.

*3 Wees terughoudend met tramadol bij kwetsbare ouderen vanwege bijwerkingen. Zie voor verdere informatie de Multidisciplinaire richtlijn Pijn bij kwetsbare ouderen (Verenso 2016).

Inleiding

Pijn is één van de belangrijkste klachten van patiënten met artrose. Aanvankelijk hebben deze klachten vooral een periodisch karakter, maar na verloop van tijd kunnen de pijnklachten chronisch en meer belemmerend worden. Behalve het kraakbeen zijn alle structuren van een gewricht geïnnerveerd door nociceptoren. Vooral de mate van synovitis en de subchondrale beenmerg laesies lijken gerelateerd te zijn aan de aanwezigheid van pijn (Yusuf 2011), en de tijdelijke verergering bij pijn (Zhang 2011) bij artrose. Bij artrose kunnen behalve de nociceptieve pijn ook neuropathische en centrale pijnmechanismen een rol spelen. Structurele veranderingen in gewrichtsinnervatie zoals verlies en/of sprouting van zenuwvezels wordt hierbij gezien. Daarnaast kunnen centrale pijnmechanismen ontstaan bij artrose door bijvoorbeeld centrale sensitatie, verminderde inhibitie van de dalende banen, en temporale summatie (Eitner 2017). Bij een aanzienlijk deel (19-49%) van de artrose patiënten zijn naast de nociceptieve mechanismen ook deze andere pijnmechanismen aanwezig (French 2017), en spelen een belangrijke rol bij de mate van pijnklachten van de patiënt (Lluch 2014). Wanneer conservatieve

behandelingen zoals oefentherapie en hulpmiddelen niet het gewenste (pijnreducerende) effect hebben, moeten patiënten optimaal worden geadviseerd over pijnstilling. Farmacologische analgetica zijn een manier om de pijn bij patiënten met artrose te verlichten. De vraag is welke pijnmedicatie optimaal is bij het bestrijden van klachten (pijn, functionele beperkingen) bij patiënten met artrose van heup of knie.

Conclusies

Zoekvraag-1 gecombineerd met zoekvraag-2 (Paracetamol en NSAID's in vergelijking met placebo)

Hoog¹ GRADE	Paracetamol resulteert, ook in de maximaal toegestane dagdosering, niet in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Redelijk¹ GRADE	Paracetamol resulteert, ook in de maximaal toegestane dagdosering, waarschijnlijk niet in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: (da Costa 2017)</i>
Hoog² GRADE	Etoricoxib en diclofenac resulteren bij de maximaal toegestane dagdosering in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Redelijk² GRADE	Etoricoxib en diclofenac resulteren bij de maximaal toegestane dagdosering waarschijnlijk in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: (da Costa 2017)</i>
Redelijk³ GRADE	Celecoxib, naproxen en ibuprofen resulteren bij optimale dosering waarschijnlijk in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Laag³ GRADE	Celecoxib, naproxen en ibuprofen zouden bij optimale dosering mogelijk kunnen resulteren in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: (da Costa 2017)</i>

Hoog⁴ GRADE	Paracetamol resulteert, ook in de maximaal toegestane dagdosering, niet in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Redelijk⁴ GRADE	Paracetamol resulteert, ook in de maximaal toegestane dagdosering, waarschijnlijk niet in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: (da Costa 2017)</i>
Hoog⁵ GRADE	Diclofenac resulteert bij de maximaal toegestane dagdosering in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Redelijk⁵ GRADE	Diclofenac resulteert bij de maximaal toegestane dagdosering waarschijnlijk in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: da Costa 2017</i>
Redelijk⁶ GRADE	Etoricoxib, naproxen en ibuprofen resulteren bij de maximaal toegestane dagdosering waarschijnlijk in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Laag⁶ GRADE	Etoricoxib, naproxen en ibuprofen zouden bij optimale dosering mogelijk kunnen resulteren in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: da Costa 2017)</i>
Laag⁷ GRADE	Celecoxib zou bij de maximaal toegestane dagdosering mogelijk kunnen resulteren in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>knieartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken.
Zeer laag⁷ GRADE	We zijn onzeker over het effect van celecoxib op verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <u>heupartrose</u> , in vergelijking met placebo, bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken. <i>Bron: (da Costa 2017)</i>

Geen GRADE	Percentage responders, patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, participatie, adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw, tijd tot chirurgische interventie, kosten (kosteneffectiviteit), en zorggebruik worden niet gerapporteerd. <i>Bron: (da Costa 2017)</i>
-----------------------	--

Zoekvraag-3 (antidepressiva in vergelijking met placebo)

Redelijk¹ GRADE	De SNRI duloxetine resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met placebo, bij een behandelduur van tien tot zestien weken. <i>Bronnen: (Chappel 2009; Chappel 2011; Frakes 2012; Wang 2017; Abou-Raya 2012)</i>
---------------------------------------	--

Laag² GRADE	De SNRI duloxetine zou mogelijk kunnen resulteren in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met placebo, bij een behandelduur van tien tot zestien weken. <i>Bronnen: (Chappel 2009; Chappel 2011; Frakes 2012; Wang 2017; Abou-Raya 2012)</i>
-----------------------------------	--

Redelijk³ GRADE	De SNRI duloxetine resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante hogere behandelrespons* bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met placebo, bij een behandelduur van tien tot dertien weken. *percentage patiënten met behandel succes waarbij behandel succes is gedefinieerd als tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline. <i>Bronnen: (Chappel 2009; Chappel 2011; Frakes 2012; Wang 2017)</i>
---------------------------------------	--

Hoog⁴ GRADE	De SNRI duloxetine resulteert niet in een klinisch relevante verbetering van gewrichtsstijfheid bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met placebo, bij een behandelduur van tien tot zestien weken. <i>Bronnen: (Chappel 2009; Frakes 2012; Wang 2017; Abou-Raya 2012)</i>
-----------------------------------	--

Redelijk⁵ GRADE	De SNRI duloxetine resulteert waarschijnlijk niet in een betere kwaliteit van leven bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met placebo. <i>Bronnen: (Chappel 2009, 2011)</i>
---------------------------------------	---

Redelijk⁶ GRADE	De SNRI duloxetine resulteert waarschijnlijk in meer (milde) bijwerkingen bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met placebo, bij een behandelduur van tien tot dertien weken. Een uitspraak over zeldzame (ernstige) bijwerkingen is niet mogelijk. <i>Bronnen: (Chappel 2009; Chappel 2011; Frakes 2012; Wang 2015, 2017)</i>
---------------------------------------	---

Geen GRADE	De effecten van andere antidepressiva dan duloxetine (tricyclische antidepressiva, specifieke serotonine-heropnameremmers, andere serotonine-noradrenaline-heropnameremmers dan duloxetine) bij patiënten met knieartrose zijn onbekend. <i>Bronnen: niet van toepassing</i>
-----------------------	--

Zoekvraag-4 (vergelijking- 1: dermale NSAID's in vergelijking met placebo)

Laag¹ GRADE	Dermale NSAID's (diclofenac) zouden mogelijk op de korte termijn (twee tot zes weken behandeling) kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (dermale toepassing van alleen de drager).
Hoog¹ GRADE	Dermale NSAID's (diclofenac, ketoprofen) resulteren op de langere termijn (zes tot twaalf weken behandeling) niet in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (drager). Dermale NSAID's en placebo (dermale toepassing van alleen de drager) resulteren beide in een aanzienlijke pijnreductie ten opzichte van baseline maar de effectiviteit van de actieve interventie is slechts gering groter dan die van placebo. <i>Bronnen: (Derry 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017)</i>

Laag² GRADE	Dermaal diclofenac zou mogelijk op de korte termijn (twee tot zes weken behandeling) kunnen resulteren in een hogere behandelrespons* bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (dermale toepassing van alleen de drager).
Redelijk² GRADE	Dermale NSAID's (diclofenac, ketoprofen) resulteren op de langere termijn (zes tot twaalf weken behandeling) waarschijnlijk niet in een klinisch relevante hogere behandelrespons* bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (drager). Dermale NSAID's en placebo (dermale toepassing van alleen de drager) resulteren beide in een aanzienlijke behandelrespons* ten opzichte van baseline maar de effectiviteit van de actieve interventie is slechts gering groter dan die van placebo. *percentage patiënten met behandel succes waarbij behandel succes is gedefinieerd als tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline, of een vergelijkbare definitie (zeer goed of excellent behandelresultaat, of geen of geringe pijn tijdens rust of activiteit). <i>Bronnen: (Derry 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017)</i>
Redelijk³ GRADE	Dermaal <u>diclofenac</u> resulteert waarschijnlijk in een hoger risico op (milde) lokale bijwerkingen bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (drager).
Redelijk³ GRADE	Dermaal <u>ketoprofen</u> resulteert waarschijnlijk niet in een hoger risico op (milde) lokale bijwerkingen bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (drager). <i>Bronnen: (Derry 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017)</i>
Laag⁴ GRADE	Dermale NSAID's lijken niet te resulteren in een hoger risico op (milde) systemische bijwerkingen bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (drager). <i>Bronnen: (Derry 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017)</i>
Zeer laag⁵ GRADE	We zijn onzeker over het effect van dermale NSAID's op het risico op ernstige bijwerkingen bij patiënten met knieartrose en opvlammende pijn (flare), in vergelijking met placebo (drager). <i>Bronnen: (Derry 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017)</i>

Zoekvraag-4 (vergelijking-2: dermale NSAID's in vergelijking met dezelfde of andere orale NSAID's)

Laag⁶ GRADE	Dermale NSAID's (diclofenac, ketoprofen) lijken te resulteren in een vergelijkbare pijnreductie als orale NSAID's bij patiënten met symptomatische knieartrose. <i>Bronnen: (Derry 2016; Mu 2016)</i>
Redelijk⁷ GRADE	Dermale NSAID's (diclofenac, ketoprofen) resulteren waarschijnlijk in een vergelijkbare behandelrespons* als orale NSAID's bij patiënten met symptomatische knieartrose. *percentage patiënten met behandel succes waarbij behandel succes is gedefinieerd als tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline, of een vergelijkbare definitie (zeer goed of excellent behandelresultaat, of geen of geringe pijn tijdens rust of activiteit). <i>Bronnen: (Derry 2016; Mu 2016)</i>
Laag⁸ GRADE	Dermale NSAID's lijken te resulteren in een hoger risico op (milde) lokale bijwerkingen bij patiënten met symptomatische knieartrose dan orale NSAID's. <i>Bronnen: (Derry 2016; Mu 2016)</i>
Laag⁹ GRADE	Dermale NSAID's lijken te resulteren in een lager risico op (milde) gastrointestinale bijwerkingen dan orale NSAID's bij patiënten met symptomatische knieartrose.
Zeer laag⁹ GRADE	We zijn onzeker over het effect van dermale NSAID's op het risico op andere systemische bijwerkingen bij patiënten met symptomatische knieartrose, in vergelijking met orale NSAID's. <i>Bronnen: (Derry 2016; Mu 2016)</i>
Zeer laag¹⁰ GRADE	We zijn onzeker over het effect van dermale NSAID's op het risico op ernstige bijwerkingen bij patiënten met symptomatische knieartrose, in vergelijking met orale NSAID's. <i>Bronnen: (Derry 2016; Mu 2016)</i>

Samenvatting literatuur

De uitgangsvraag omvat twee deelvragen, een deelvraag gericht op behandeling van knieartrose, en een deelvraag gericht op behandeling van heupartrose. Omdat de behandelopties grotendeels vergelijkbaar zijn is in onderstaande literatuuranalyse een indeling gekozen op basis van de relevante (vergelijkingen van) behandelopties, conform de gehanteerde zoekvragen (zie onderdeel Zoeken en selecteren). Daarnaast zijn de eerste twee zoekvragen met betrekking tot paracetamol en NSAID's gecombineerd.

Zoekvraag-1 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van orale behandeling met paracetamol in vergelijking met placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup of knie?

Zoekvraag-2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van orale behandeling met NSAID's in vergelijking met placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup of knie?

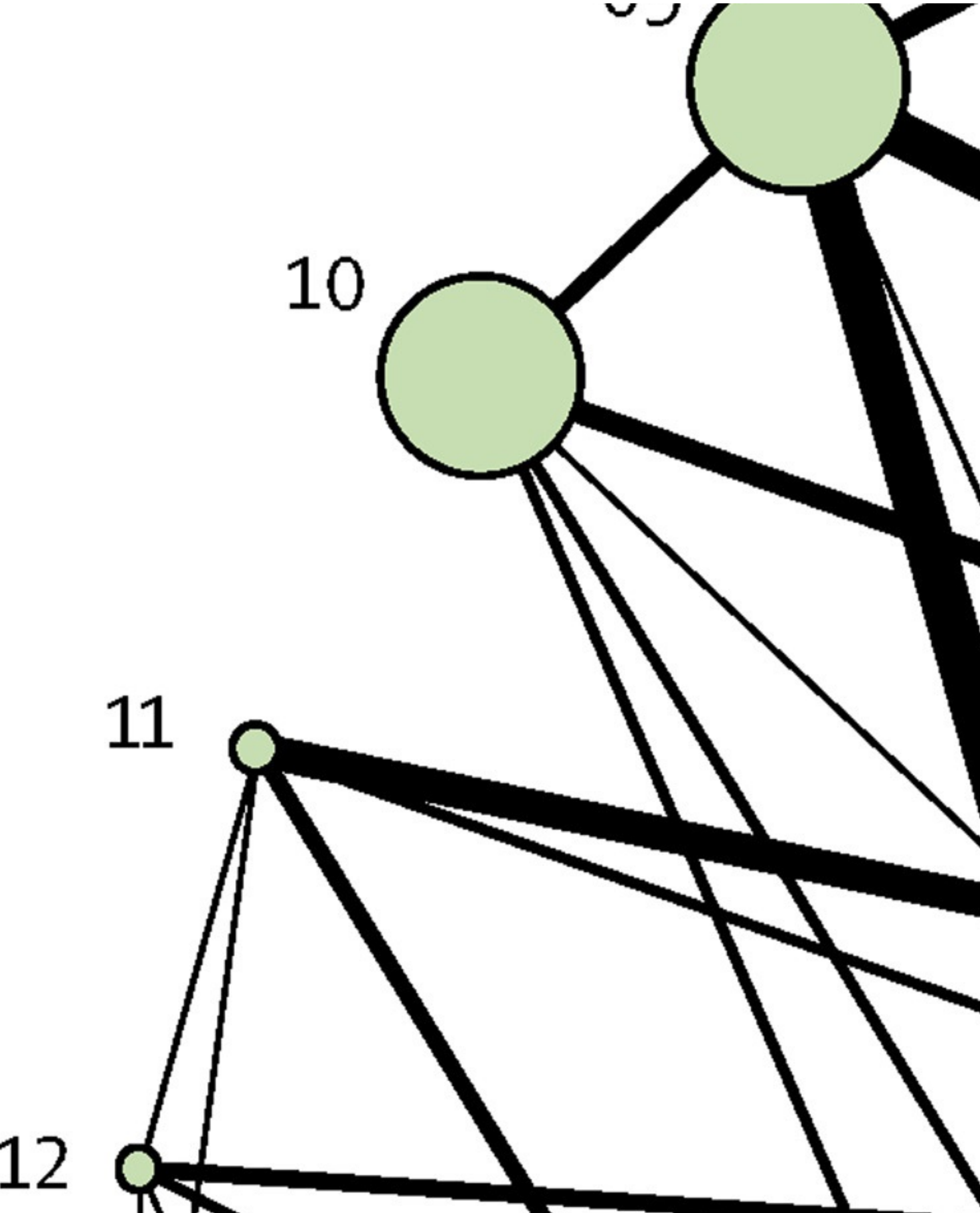
De zoekvragen zijn gecombineerd. De literatuuranalyse is gebaseerd op een recente systematische review (da Costa 2017) van zeer goede kwaliteit (zie evidence-tabellen onder het tabblad Onderbouwing). Da Costa (2017) analyseert de effectiviteit van NSAID's en paracetamol, onderling en in vergelijking met placebo, en dekt de literatuur tot 24 februari 2015. Alleen RCT's met tenminste 100 patiënten per groep, waarvan tenminste 80% met heup- of knieartrose werden geïnccludeerd. De analyse werd beperkt tot de NSAID's die in een eerdere cardiovasculaire veiligheidsanalyse (Trelle 2011) waren opgenomen: rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, diclofenac, celecoxib, naproxen en ibuprofen.

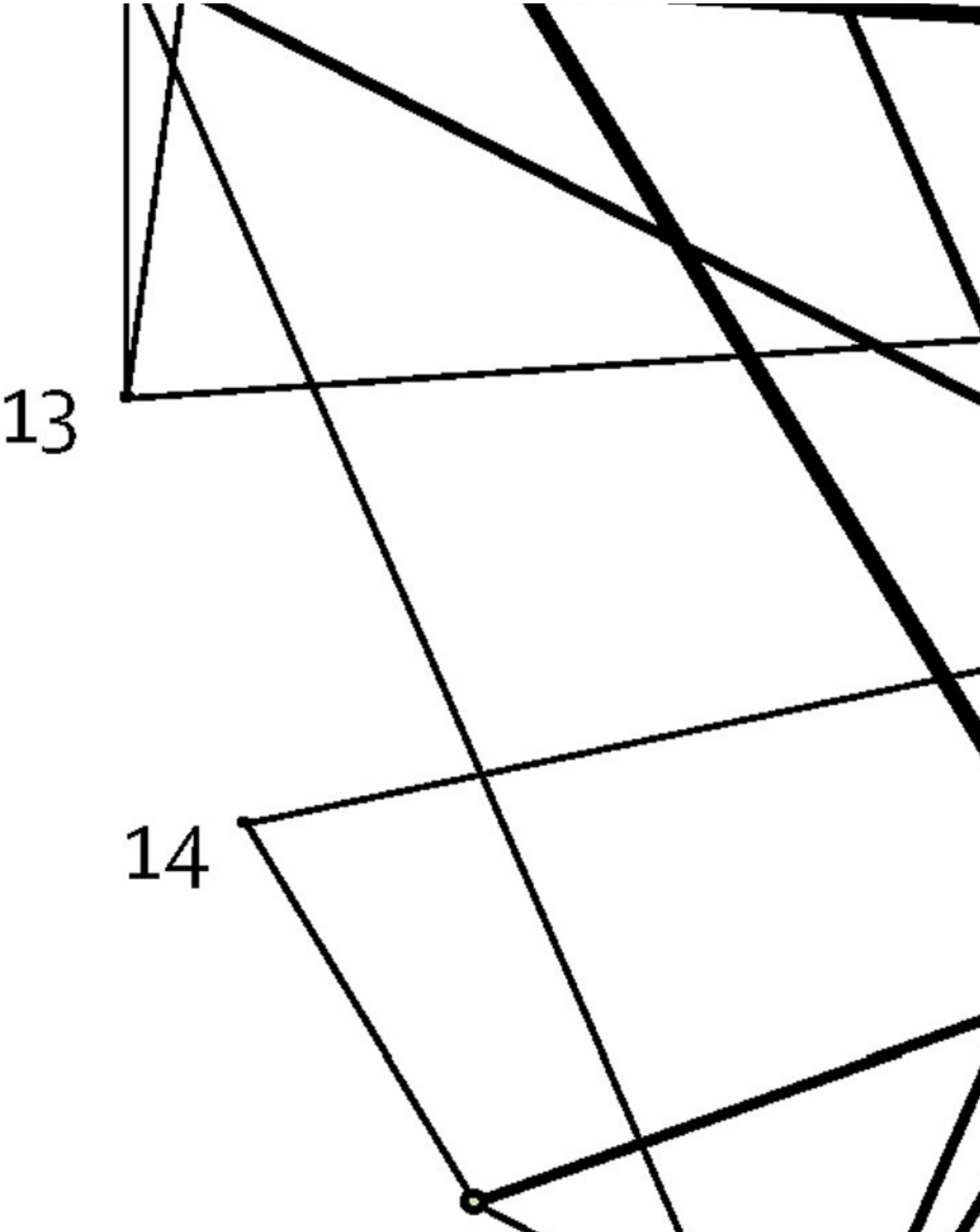
Voor de studiekarakteristieken en resultaten van de SR en beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) van de geïnccludeerde studies wordt verwezen naar de publicatie van da Costa (2017), een beknopt overzicht is opgenomen in de evidencetabel. De geïnccludeerde RCT's hadden overwegend een laag risico op bias met betrekking tot blinding van patiënten en behandelaars, maar een meerderheid (76%) excludeert tenminste een patiënt van de statistische analyses, en vaak worden suboptimale imputatiemethodes gehanteerd (68% van de RCT's gebruikt LOCF, last-observation-carried-forward). Vrijwel alle RCT's werden commercieel gefinancierd, bij 8% van de RCT's werd de bekostiging onvoldoende beschreven. De SR van da Costa (2017) werd niet commercieel gesponsord. De invloed van methodologische beperkingen op de effectschattingen (pijn) werd uitgebreid onderzocht in sensitiviteitsanalyses: statistische correctie voor blinding van groepstoekenning, blinding van behandelaar, incomplete uitkomstdata, en imputatiemethode (LOCF) had geen noemenswaardig effect op de effectschatters. Een statistische analyse met behulp van 'comparison adjusted funnel plots' (zie appendix bij da Costa 2017) leverde geen aanwijzingen voor publicatiebias.

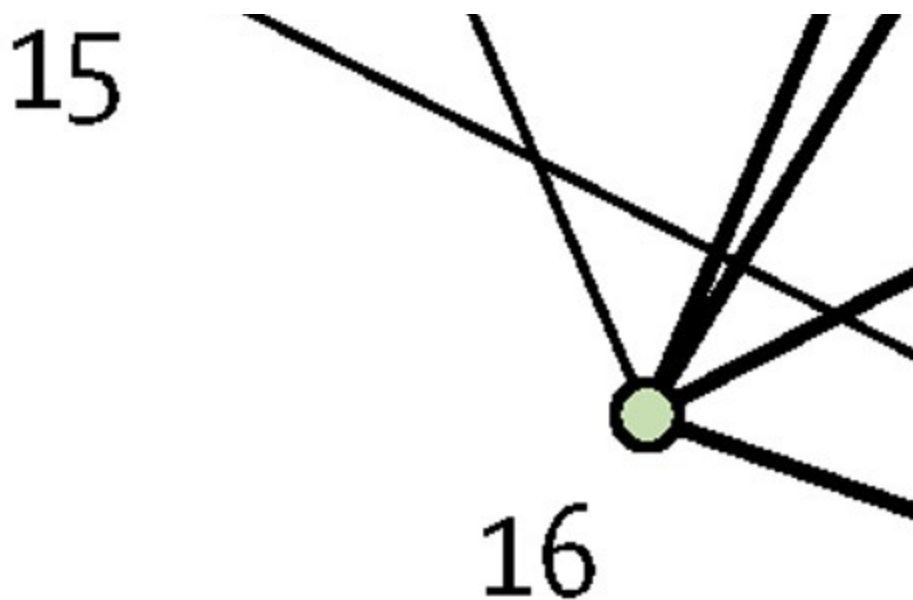
Da Costa (2017) includeert 76 RCT's (totaal 58.451 patiënten): 6 RCT's bestudeerden patiënten met heupartrose (7% van het patiëntentotaal in de meta-analyse) en 41 RCT's patiënten met knieartrose (51% van het patiëntentotaal). De overige 29 RCT's analyseerden pijnstilling in een gemengde studiepopulatie bestaande uit patiënten met heupartrose en/of knieartrose. Omdat de effectiviteit van pijnmedicatie mede afhangt van de gebruikte dosering werden paracetamol en NSAID's geanalyseerd bij verschillende dagdoseringen (tabel bij Figuur 1): samen met placebo bevat de meta-analyse van da Costa (2017) 23 verschillende interventies. Celecoxib (200 mg/d) was de meest onderzochte actieve interventie (40 RCT's; 11.507 patiënten kregen celecoxib 200 mg/d) gevolgd door naproxen (1000 mg/d; 7.997 patiënten), bij 4 interventies was er slechts een RCT beschikbaar (paracetamol < 2000mg; etoricoxib 90 mg; diclofenac 70 mg; naproxen 750 mg). Alle RCT's includeerden tenminste 100 patiënten per groep en alle RCT's bevatten een placebogroep. De gemiddelde leeftijd in de RCT's varieerde tussen 58 en 71 jaar, en de mediane follow-up bedroeg 12 weken (range tussen 1 en 56 weken; studieduur ≤2 weken: 4 studies; >2-≤6 weken: 25 studies; >6-≤12 weken: 21 studies; >12-≤24 weken: 17 studies; >24 weken: 9 studies).

Toelichting bij Figuur

Interventie	Dagdosering	Aantal RCT's	Positie (Figuur)
placebo	niet van toepassing	76	01
paracetamol	< 2000mg	1	02
	3000mg	3	03
	3900–4000mg*	7	04
rofecoxib	12,5mg	12	05
	25mg*	14	06
	50mg	2	07
lumiracoxib	100mg	6	08
	200mg*	11	09
	400mg	5	10
etoricoxib	30mg	6	11
	60mg*	4	12
	90mg	1	13
diclofenac	70mg	1	14
	100mg	3	15
	150mg*	6	16
celecoxib	100mg	2	17
	200mg	40	18
	400mg*	4	19
naproxen	750mg	1	20
	1000mg*	15	21
ibuprofen	1200mg	2	22
	2400mg*	5	23







Figuur 1. Overzicht netwerk meta-analyse (da Costa 2017). Het netwerk bevat 23 interventies (cirkels in de figuur) en 76 RCT's. Het aantal RCT's beschikbaar per interventie varieert sterk (zie tabel). De grootte van de cirkels is representatief voor de gepoolde groepsgrootte, en de lijndikte voor het aantal RCT's beschikbaar per (directe) vergelijking. Alle 76 RCT's in het netwerk bevatten een placebogroep (positie 01 in het netwerk). *maximale toegestane dagdosering. Noot: rofecoxib is in 2004 wereldwijd van de markt gehaald en lumiracoxib is in Nederland niet verkrijgbaar (zie hoofdstekst voor verdere toelichting).

Vanwege het grote aantal relevante behandelopties en het gebrek aan directe (head-to-head) vergelijking tussen

deze behandelopties, werd een netwerk meta-analyse uitgevoerd. Een netwerk meta-analyse maakt ook gebruik van informatie afkomstig uit indirecte vergelijkingen tussen interventies, en geeft een completer beeld van de relatieve effectiviteit van de behandelopties. Hierbij moet wel rekening worden gehouden met een eventueel verminderde betrouwbaarheid van effectschattingen die geheel of gedeeltelijk zijn gebaseerd op indirecte data. Een analyse van incoherentie, verschillen tussen directe en indirecte effectschatters, laat echter geen klinisch relevante verschillen zien (appendix bij da Costa 2017). Da Costa (2017) hanteert een Bayesiaans random effects model waarbij informatie van alle beschikbare tijdstippen wordt geïntegreerd (random walk model) en onderscheidt zich hiermee van eerdere netwerk meta-analyses en van klassieke pairwise meta-analyses van pijnmedicatie bij knie- of heupartrose die zich beperken tot een specifieke behandelduur van bijvoorbeeld 6 of 12 weken. De effectschattingen die worden gerapporteerd in da Costa (2017) zijn berekend bij een behandelduur van 6 weken, maar sensitiviteitsanalyses uitgevoerd bij andere tijdstippen geven vergelijkbare effectschattingen, er wordt geen bewijs gevonden voor een invloed van behandelduur op de effectschattingen (appendix bij da Costa 2017). De effectschattingen in da Costa (2017) lijken daarmee geldig voor korte termijn en middellange termijn, behandeling tussen 1 en 26 weken. Da Costa (2017) analyseert pijn en fysiek functioneren. Hierbij werd een hiërarchie van meetinstrumenten gehanteerd waarbij de uitkomstmaat pijn werd gebaseerd op gegevens afkomstig van het hoogst genoteerde meetinstrument, met een hogere notering voor globale pijnscore en pijn bij lopen dan voor de WOMAC pijnschaal (zie evidence tabel op tabblad Onderbouwing voor meer details). De netwerkmodellen voor zowel pijn als fysiek functioneren hebben een goede overall model fit. Er werd geen bewijs gevonden voor een verband tussen pijnreductie en behandelduur (appendix bij da Costa 2017). Effectschattingen worden weergegeven samen met een 95% geloofwaardigheidsinterval (credibility interval, CrI), de Bayesiaanse tegenhanger van het 95% betrouwbaarheidsinterval: er is 95% kans dat het ware effect in het geloofwaardigheidsinterval ligt.

Onderstaande literatuuranalyse is gebaseerd op de netwerk meta-analyses uit da Costa (2017) maar beperkt tot de in Nederland geregistreerde pijnmedicatie. Rofecoxib is in 2004 wereldwijd van de markt gehaald vanwege ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, en de registratie van lumiracoxib in Australië, Nieuw-Zeeland en Canada is teruggetrokken vanwege een mogelijk verhoogd risico op leverbeschadiging en dit middel is in Nederland niet verkrijgbaar. Een van de doseringen voor diclofenac (70 mg) is niet verkrijgbaar in Nederland maar kan gelijkwaardig worden beschouwd aan een dosering van 75 mg die wel verkrijgbaar is.

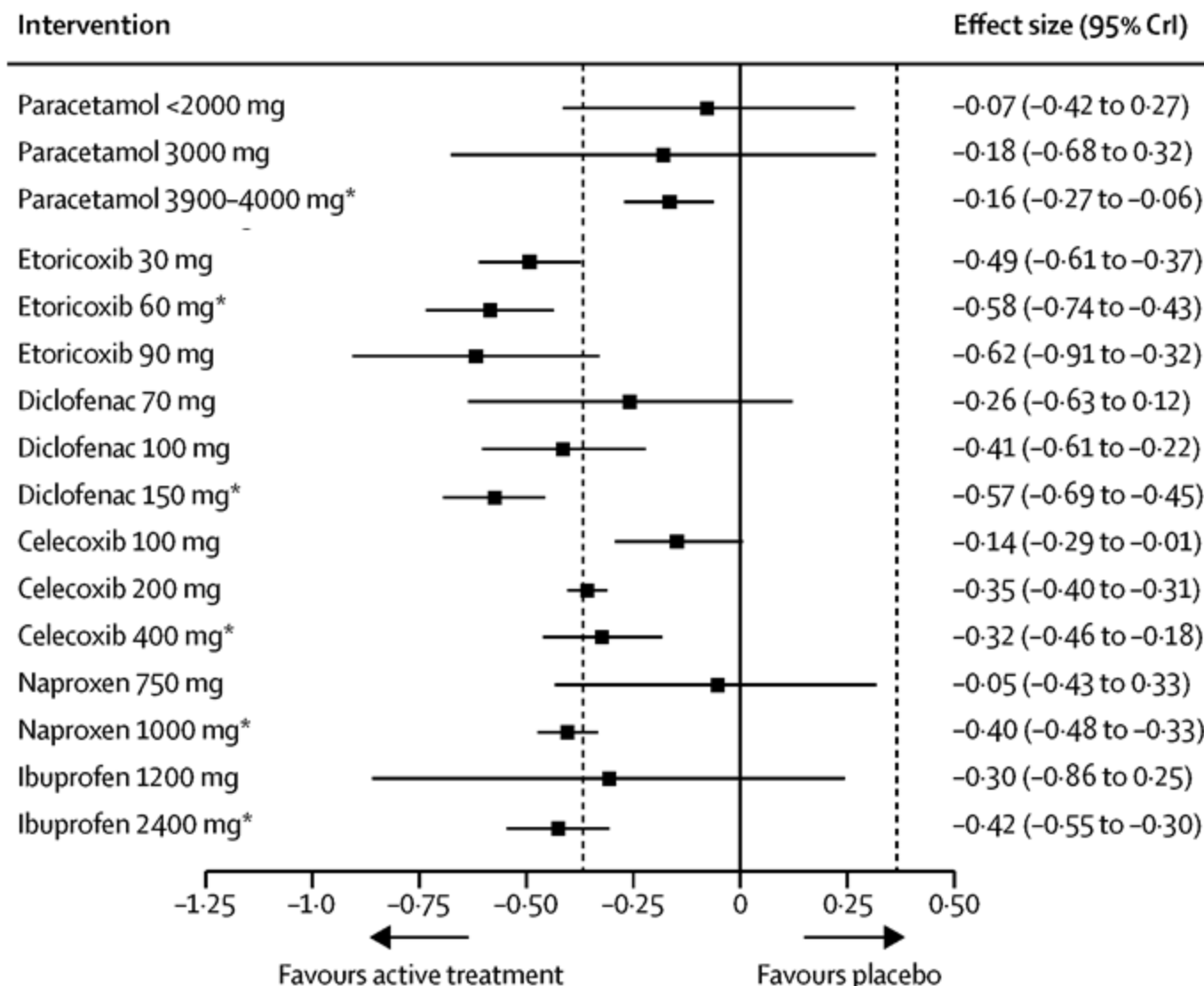
Knieartrose en heupartrose

De studiepopulatie in de netwerk meta-analyse bestaat vooral uit patiënten met knieartrose. De geldigheid van de resultaten van de netwerk meta-analyse voor patiënten met knieartrose wordt ondersteund door het feit dat een statistische correctie voor verschillen tussen de studiepopulaties in de RCT's (alleen heupartrose, alleen knieartrose, gemengd heup- of knieartrose) geen effect had op de effectschatters (appendix bij da Costa 2017). Omdat slechts 7% van de patiënten in de netwerk meta-analyse afkomstig zijn uit RCT's met alleen patiënten met heupartrose, kan echter niet worden geconcludeerd dat de effectschatters ook volledig van toepassing zijn op patiënten met heupartrose. De bewijskracht van de resultaten van deze netwerk meta-analyse voor patiënten met heupartrose wordt hierdoor enigszins verlaagd (zie later onder *Bewijskracht van de literatuur*).

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

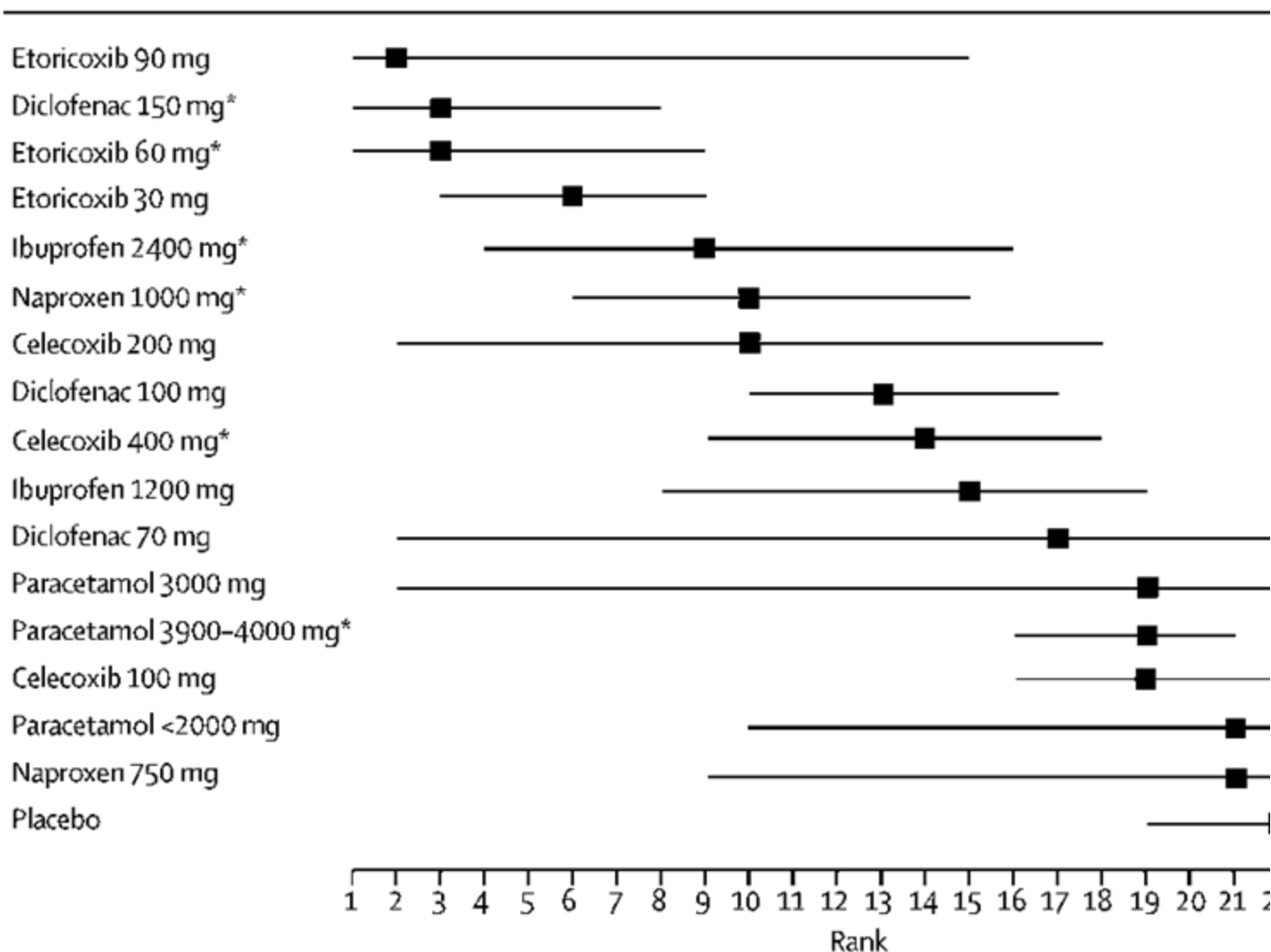
In zowel interventiegroep als placebogroep neemt de pijnintensiteit af ten opzichte van baseline. Alle actieve interventies (paracetamol, NSAID's) resulteren in een grotere gemiddelde pijnreductie (puntschatter) dan behandeling met placebo, onafhankelijk van de gebruikte dosering (Figuur 2). Bij lagere doseringen van paracetamol (< 2000 mg/d, 3000 mg/d), diclofenac (70 mg/d), celecoxib (100mg/d), naproxen (750 mg/d) en ibuprofen (1200 mg/d) is het voordeel in pijnreductie ten opzichte van placebo statistisch niet significant. Bij alle doseringen van etoricoxib (30 mg/d, 60 mg/d, 90 mg/d) en de hogere doseringen van diclofenac (100 mg/d, 150 mg/d), naproxen (1000 mg/d) en ibuprofen (2400 mg/d) overtreft de effectgrootte (puntschatter) het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van 0,37 (stippellijn in Figuur 2). Bij etoricoxib (alle doseringen) en de hoogste doseringen van diclofenac (maximale dagdosering van 150 mg/d) overtreft de effectschatting (95% geloofwaardigheidsinterval, CrI) geheel de MCID: er is tenminste 95% kans dat deze interventies pijn reduceren ten opzichte van placebo met de MCID of meer. Omgekeerd ligt de effectschatting (95% CrI) bij de hoogste dosering paracetamol (maximale dagdosering van 3900 tot 4000 mg/d; voor deze dosering zijn de meeste data beschikbaar in zowel directe als indirecte vergelijkingen) geheel onder de MCID (dichter bij het nuleffect) en is er grote zekerheid dat paracetamol niet resulteert in een klinische relevante pijnreductie. Da Costa bepaalde de rangvolgorde van de interventies aan de hand van de mediane rangvolgorde, kans op het bereiken van de MCID, en SUCRA waarde (Figuur 3). De SUCRA waarde (surface under the cumulative ranking curve) is gebaseerd op zowel locatie (relatieve effectgrootte) als onzekerheid (variantie) van alle interventies in de netwerk meta-analyse. Als rofecoxib buiten beschouwing wordt gelaten (wereldwijd van de markt gehaald vanwege ernstige cardiovasculaire bijwerkingen) dan zijn de top-3 interventies met hoogste SUCRA waardes en daarmee grootste kans om de meest effectieve interventie te zijn: etoricoxib 60 mg/d, etoricoxib 90 mg/d en diclofenac 150 mg/d. De kans op het bereiken van een klinisch relevant effect (MCID) werd geschat op 100% bij de maximaal toegestane dagdosering van zowel etoricoxib (60 mg/d) als diclofenac (diclofenac 150 mg/d).

Samenvattend is er sterk bewijs dat paracetamol ook bij de maximaal toegestane dagdosering niet leidt tot een klinisch relevante pijnreductie ten opzichte van placebo. Bij optimale dosering leiden de NSAID's celecoxib, naproxen en ibuprofen waarschijnlijk wel tot een klinisch relevante pijnreductie, terwijl etoricoxib en diclofenac bij de maximaal toegestane dagdosering vrijwel zeker leiden tot een klinisch relevante pijnreductie. Deze conclusies gelden voor korte termijn tot middellange termijn, een behandelduur tussen 1 en 26 weken. De effectschattingen bij vergelijkingen tussen de actieve interventies (paracetamol, NSAID's) en placebo zijn zeer betrouwbaar mede door de grote hoeveelheid directe evidence, alle RCT's bevatten een placebogroep. Voor onderlinge vergelijkingen tussen actieve interventies is veel minder directe evidence beschikbaar, zo is er bijvoorbeeld slechts een RCT in de netwerk meta-analyse die etoricoxib rechtstreeks vergelijkt met diclofenac bij de maximale toegestane dagdosering.



Figuur 2. Forest plot van het effect van verschillende dagdoseringen paracetamol en NSAID's op gewrichtspijn bij patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met placebo (da Costa 2017). Uitkomstmaat: reductie in pijn ten opzichte van baseline. Bayesiaanse netwerk meta-analyse (random effects model) gebaseerd op alle beschikbare tijdstippen (random walk model); gestandaardiseerde netwerk effectgrootte (mediaan groepsverschil met 95% geloofwaardigheidsinterval). De stippellijnen geven de MCID weer (0,37 SD). *maximale toegestane dagdosering. Alleen resultaten voor de in Nederland geregistreerde NSAID's zijn weergegeven.

Intervention



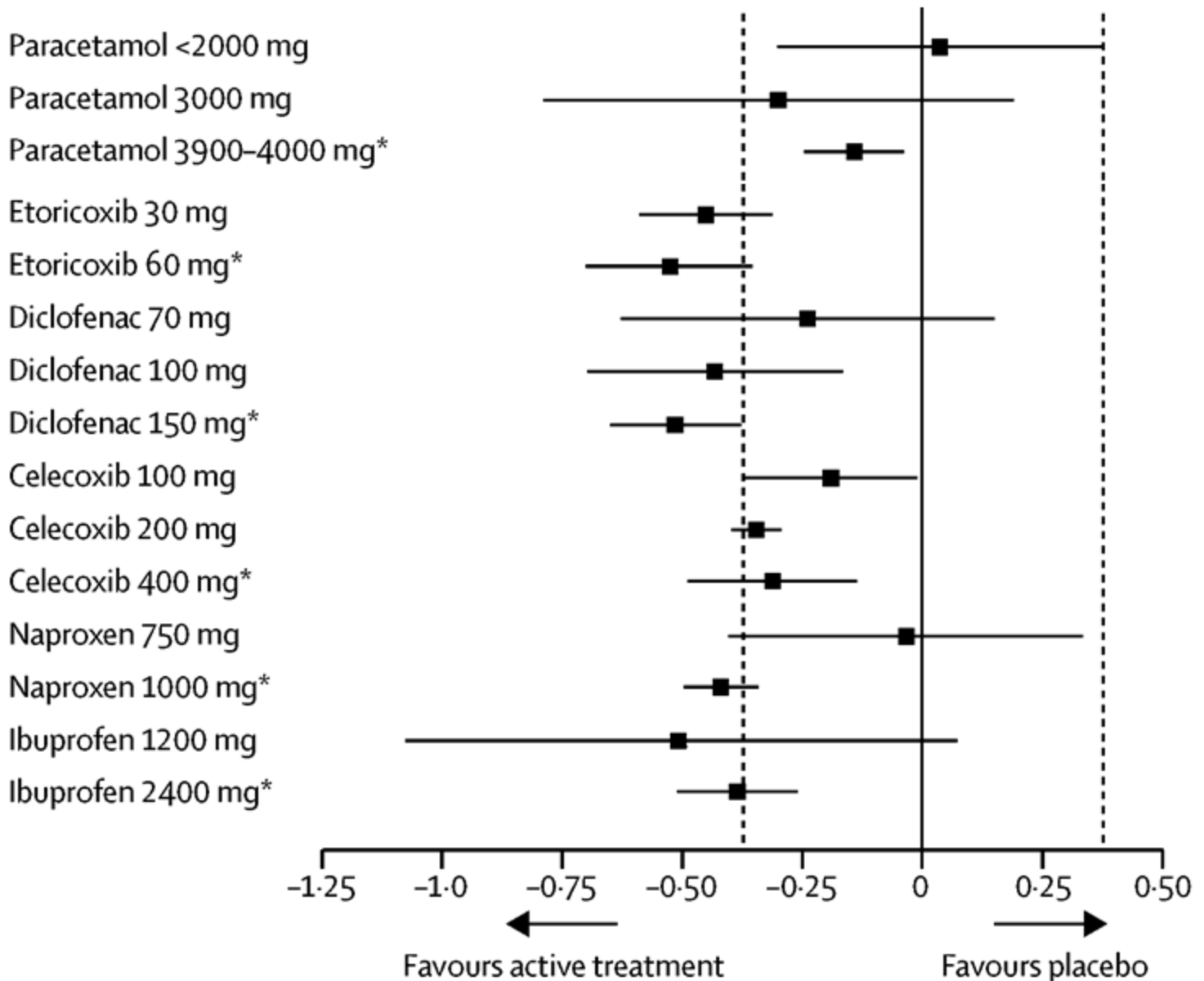
Figuur 3. Hiërarchie van interventies voor pijnreductie: mediane rangvolgorde, kans op het bereiken van de MCID, en SUCRA (da Costa 2017). De SUCRA waarde (surface under the cumulative ranking curve) is gebaseerd op zowel locatie (relatieve effectgrootte) als onzekerheid (variantie) van alle interventies (hoger is beter). *maximale toegestane dagdosering. Alleen resultaten voor de in Nederland geregistreerde NSAID's zijn weergegeven.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Alle actieve interventies resulteren in een grotere verbetering van fysiek functioneren dan placebo, met uitzondering van paracetamol in laagste dagdosering (Figuur 4). Bij paracetamol (< 2000 mg/d, 3000 mg/d), diclofenac (70 mg/d), naproxen (750 mg/d) en ibuprofen (1200 mg/d) is het verschil ten opzichte van placebo statistisch niet significant. Bij etoricoxib (30 mg/d, 60 mg/d; geen data beschikbaar voor 90 mg/d), de hogere doseringen van diclofenac (100 mg/d, 150 mg/d), naproxen (1000 mg/d) en ibuprofen (1200 mg/d, 2400 mg/d) overtreft de effectgrootte (puntschatter) het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant

verschil (MCID) van 0,37 (stippellijn in Figuur Z). Alleen bij de hoogste dosering van diclofenac (maximale dagdosering van 150 mg/d) overtreft de effectschatting (95% geloofwaardigheidsinterval, CrI) geheel de MCID en is er tenminste 95% kans dat fysiek functioneren verbetert ten opzichte van placebo met de MCID of meer. De effectschatting (95% CrI) bij de hoogste dosering paracetamol (maximale dagdosering van 3900 tot 4000 mg/d) ligt daarentegen geheel onder de MCID en is er grote zekerheid dat paracetamol niet resulteert in een klinische relevante verbetering in fysiek functioneren.

Samenvattend is er sterk bewijs dat paracetamol ook bij de maximaal toegestane dagdosering niet leidt tot een klinisch relevante verbetering in fysiek functioneren ten opzichte van placebo. De NSAID's etoricoxib, naproxen en ibuprofen resulteren bij maximale toegestane dosering waarschijnlijk wel in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren, voor celecoxib is dit onzekerder. Tenslotte resulteert diclofenac bij de maximaal toegestane dagdosering vrijwel zeker in een klinisch relevante verbetering van fysiek functioneren. Deze conclusies gelden voor korte termijn tot middellange termijn, een behandelduur tussen 1 en 26 weken.



Figuur 4. Forest plot van het effect van verschillende dagdoseringen paracetamol en NSAID's op fysiek functioneren bij patiënten met heup- of knieartrose, in vergelijking met placebo (da Costa 2017). Uitkomstmaat: verbetering in fysiek functioneren ten opzichte van baseline. Bayesiaanse netwerk meta-analyse (random effects model) gebaseerd op meerdere tijdstippen (random walk model); gestandaardiseerde effectgrootte (mediaan groepsverschil met 95% geloofwaardigheidsinterval). De stippellijnen geven de MCID weer (0,37 SD). *maximale toegestane dagdosering. Alleen resultaten voor de in Nederland geregistreerde NSAID's zijn weergegeven.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven, responderanalyses, en kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven in da Costa 2017). Bijwerkingen en complicaties (adverse events; belangrijke uitkomstmaat) worden niet beschreven in da Costa (2017). In een eerdere publicatie van dezelfde auteurs (Trelle 2011) wordt de cardiovasculaire veiligheid van de NSAID's geanalyseerd bij een brede studiepopulatie, niet beperkt tot patiënten met heup- of knieartrose (zie Overwegingen).

Zoekvraag-3 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van orale behandeling met antidepressiva (tricyclische antidepressiva, specifieke serotonine-heropnameremmers en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers) in vergelijking met placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup of knie?

De literatuuranalyse is gebaseerd op een systematische review (Wang 2015) en twee aanvullende RCT's (Wang 2017; Abou-Raya 2012). Wang (2015) is van goede kwaliteit en dekt de literatuur tot en met oktober 2013 en includeert drie RCT's (Chappel, 2009 & 2011; Frakes 2011). De RCT's werden ook in volledige tekst geraadpleegd voor ontbrekende uitkomstmaten. Alle geïncludeerde studies betreffen de serotonine-noradrenaline-heropnameremmer (SNRI) duloxetine, er werden geen relevante studies gevonden naar andere antidepressiva. De NICE-richtlijn (NICE 2014) en NHG-standaard (NHG 2016) beschrijven een kleine RCT (24 deelnemers) naar het tricyclisch antidepressivum imipramine Scott (1969), maar deze includeert slechts 7 patiënten met artrose en is daarom hier buiten beschouwing gelaten.

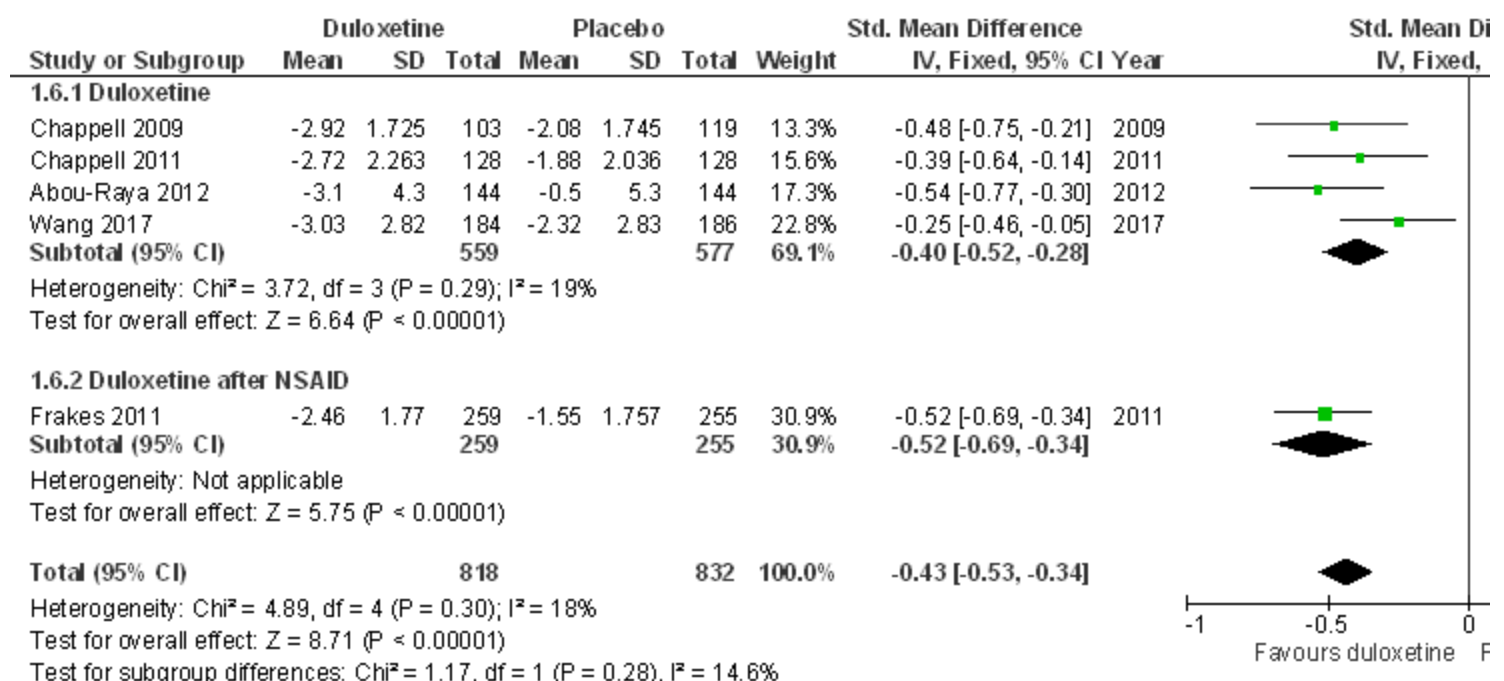
Beschrijving studies

Wang (2015) includeerde 3 RCT's (Chappel, 2009 & 2011; Frakes 2011), samen met de 2 aanvullende RCT's (Abou-Raya 2012 en Wang 2017) zijn daarmee in totaal 5 RCT's geselecteerd voor de beantwoording van deze vraag. Opvallend is dat ze alle gesponsord werden door de fabrikant (Eli Lilly) van het antidepressivum (duloxetine). Alle RCT's beschreven patiënten met kniepijn door artrose aan de knie, waarbij de veiligheid en effectiviteit van duloxetine vergeleken werd met placebo. In deze RCT's kregen de patiënten 60-120 mg duloxetine dan wel placebo gedurende 10 tot 16 weken (10 weken in Frakes 2011, 13 weken in Chappel 2009 & 2011, en 16 weken in Abou-Raya 2012). De gemiddelde leeftijd van deelnemers varieerde tussen de 60 en 69 jaar. De tijdsduur gedurende welke ze aan pijnklachten leden als gevolg van artrose aan de knie varieerde van 5,6 tot 9,8 jaar. Het design van Frakes (2011) week af van de overige RCT's: in Frakes (2011) kregen de patiënten eerst een optimale pijnbehandeling met NSAID's, voordat ze werden gerandomiseerd naar duloxetine dan wel placebo.

Voor de studiekenmerken en resultaten van Wang (2015) en beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) van de geïncludeerde studies wordt verwezen naar de publicatie van Wang (2015), een beknopt overzicht is opgenomen in de evidencetabel. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten van de aanvullende studies zijn eveneens opgenomen in de evidencetabel, de beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen. De studiekwaliteit was redelijk tot hoog. De belangrijkste tekortkoming betreft uitval van patiënten, die groter is in de duloxetinegroepen (15 tot 31% uitval in vergelijking met 9-23% in de controlegroepen), met name vanwege bijwerkingen van de medicatie. Pijnbeleving is cultuur gebonden, en belangrijk is om te vermelden dat twee van de geïncludeerde RCT's niet-westerse patiëntengroepen betreffen, uit Egypte (Abou-Raya 2012) en China (Wang 2017). Tenslotte zijn er recent twijfels gerezen over publicaties van Abou-Raya en is een studie teruggetrokken naar de effecten van methotrexaat op symptomatische knieartrose vanwege ernstige verdenking op fraude (Abou-Raya 2014). Daarom wordt in onderstaande analyses telkens het effect van exclusie van de RCT van Abou-Raya (Abou-Raya 2012) besproken.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

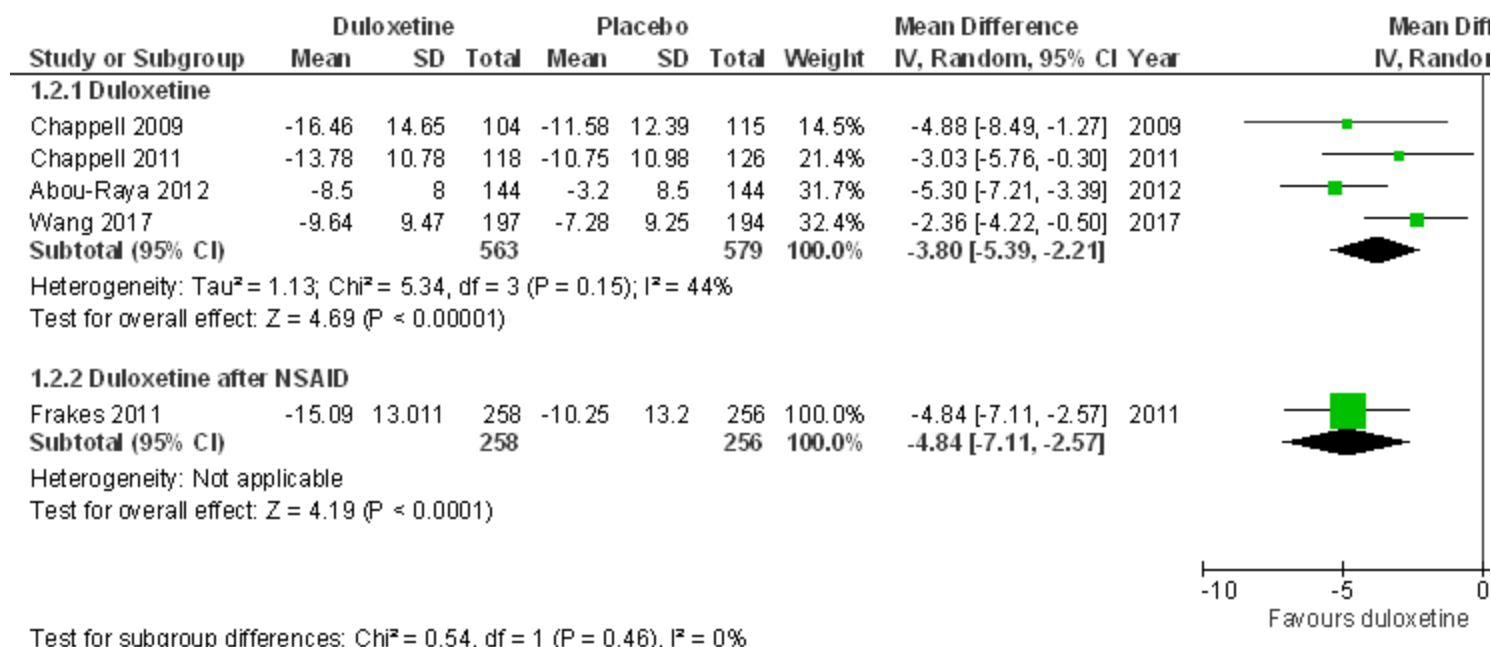
De meta-analyse van Wang (2015) is aangevuld met Abou-Raya (2012) en Wang (2017; zie Figuur 5). In zowel duloxetinegroep als placebogroep nam de gewrichtspijn bij patiënten met artrose aan de knie af (gemeten met WOMAC, Brief Pain Inventory of Numeric Rating Scale) ten opzichte van baseline. Behandeling met duloxetine resulteert in een statistisch significant grotere pijnreductie dan behandeling met placebo: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD), SMD= -0,40 (95%BI= (-0,50; -0,28)). Na exclusie van Abou-Raya (2012) bedraagt het groepsverschil, SMD= -0,35 (-0,49; -0,22). Er is nauwelijks sprake van statistische heterogeniteit. Bij patiënten die eerst een optimale pijnbehandeling met een NSAID kregen werd een vergelijkbaar effect gezien voor duloxetine in vergelijking met placebo: SMD= -0,52 (95% BI= (-0,69; -0,34)). In beide gevallen overtreft het gemiddelde effect het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van 0,37, maar de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) overlapt wel met de MCID. Exclusie van Abou-Raya (2012) beïnvloedt de effectschatting slechts in gering mate.



Figuur 5. Forest plot van het effect van duloxetine op gewichtspijn bij knieartrose in vergelijking met placebo. Uitkomstmaat: reductie in pijn ten opzichte van baseline, gemeten na 10-16 weken behandeling (1,650 deelnemers); Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD)

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

De meta-analyse van Wang (2015) is aangevuld met Abou-Raya (2012) en Wang (2017; zie Figuur 6). Het gemiddelde groepsverschil (mean difference, MD) op de WOMAC subschaal fysiek functioneren (schaal van 0-68, lager is beter) was: MD= -3,8 (95% BI (-5,39; -2,21)), statistisch significant in het voordeel van duloxetine. Er is sprake van matige statistische heterogeniteit ($I^2 = 44\%$), maar in alle RCT's is de verbetering in fysiek functioneren het grootst in de interventiegroep. Na exclusie van Abou-Raya (2012) bedraagt het groepsverschil, SMD= -2,9 (-4,3; -1,5) (statistische heterogeniteit, $I^2 = 0\%$). Bij patiënten die eerst een optimale pijnbehandeling met een NSAID kregen (Frakes 2011), was een iets groter voordeel te zien voor duloxetine in vergelijking met placebo: MD= -4,84 (95% BI (-7,11; -2,57)). In alle gevallen ligt het gemiddelde effect onder het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (een verschil in SMD van 0,37 vertaalt zich in ongeveer 5 punten op een 0-68 meetschaal), maar de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) overlapt wel met de MCID.

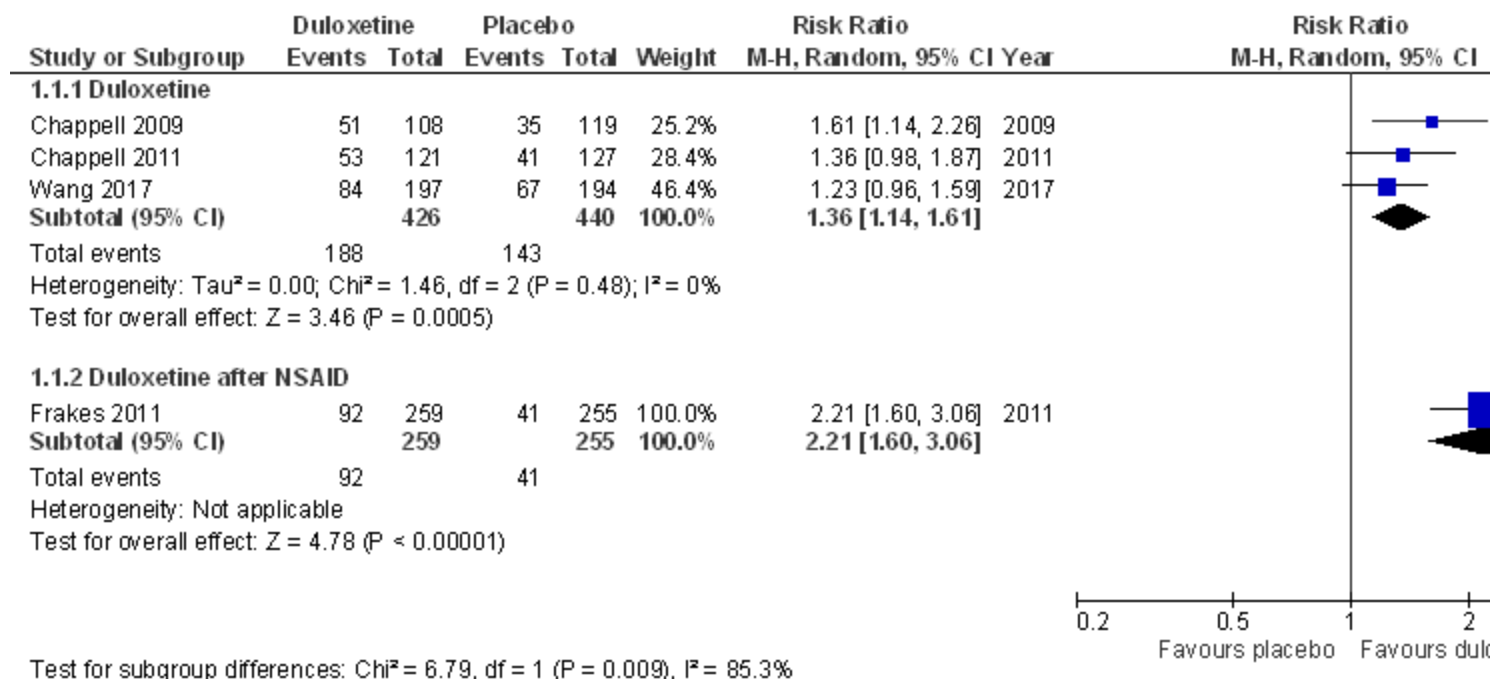


Figuur 6. Forest plot van het effect van duloxetine op fysiek functioneren bij knieartrose in vergelijking met placebo. Uitkomstmaat: verbetering in fysiek functioneren (WOMAC subschaal fysiek functioneren, 0-68) ten opzichte van baseline, gemeten na 10-16 weken behandeling (1,656 deelnemers); gemiddeld groepsverschil (Mean Difference, MD).

Percentage responders (belangrijke uitkomstmaat)

Wang (2015) definieert responders als patiënten met tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline (bepaalt op basis van de primaire uitkomstvariabele voor pijn). De meta-analyse (Figuur 7) is aangevuld met Wang (2017) en Frakes (2011), Abou-Raya (2012) rapporteert deze uitkomstmaat niet. De resultaten voor Frakes worden in een subgroep gepresenteerd aangezien deze patiënten eerst optimale pijnbestrijding kregen

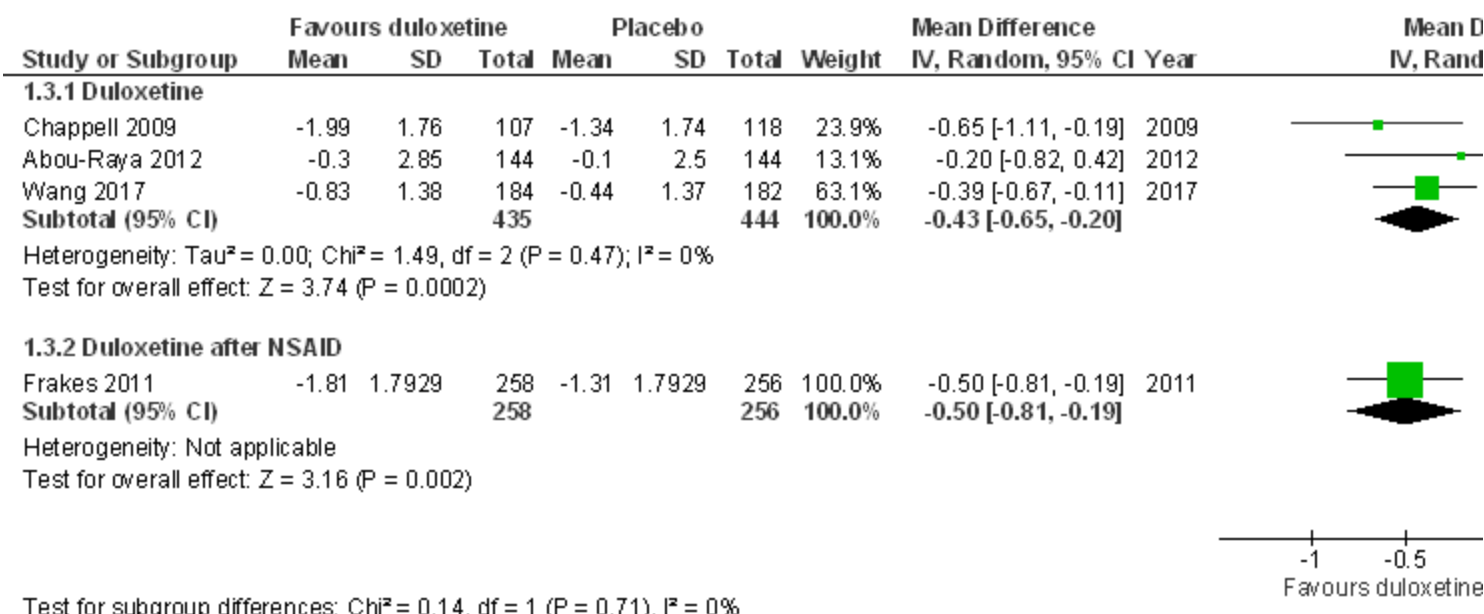
met NSAID's. Behandeling met duloxetine gedurende 13 weken resulteert in behandelsucces bij gemiddeld 44% (range 43-47%) van de patiënten in vergelijking met 33% (range 29-35%) van de patiënten behandeld met placebo: relatief risico (Risk Ratio, RR), RR= 1,36 (95%BI= (1,14; 1,61); 866 deelnemers). Dit vertaalt zich naar NNT= 8,6 (5,0; 22,0). Er is geen sprake van statistische heterogeniteit. Bij Frakes (2011) bedraagt het behandelsucces in interventie- en controlegroep respectievelijk 36% en 16%: RR= 2,21 (1,60; 3,06), NNT= 5,1 (3,0; 10,4). In beide gevallen overtreft het gemiddelde effect de default grens voor een klinisch relevant effect (25% verschil in relatief risico), maar overlapt de gepoolde effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) wel met deze grens.



Figuur 7. Forest plot van het effect van duloxetine bij knieartrose op de kans op behandelsucces in vergelijking met placebo. Uitkomstmaat: relatieve kans op behandelsucces gemeten na 10-13 weken behandeling (1.380 deelnemers). Relatief risico (Risk Ratio, RR)

Gewrichtsstijfheid (belangrijke uitkomstmaat)

De SR van Wang (2015) analyseert deze uitkomstmaat niet en daarom zijn de originele publicaties van de geïnccludeerde RCT's geraadpleegd. Chappel (2011) geeft aan dat er geen statistisch significant verschil bestaat tussen interventie- en controlegroep, maar geeft geen verdere details. De overige RCT's rapporteren de uitkomstmaat wel (Figuur 8). Behandeling met duloxetine resulteert in een statistisch significant grotere verbetering in patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid dan behandeling met placebo (WOMAC subschaal stijfheid; 0-8 meetschaal): gemiddeld groepsverschil (Mean Difference, MD), MD= -0,43 (95%BI (-0,65; -0,20)). Dit vertaalt zich in een gestandaardiseerd gemiddeld verschil, SMD= -0,24 (-0,40; -0,07). Na exclusie van Abou-Raya (2012) bedraagt het groepsverschil, SMD= -0,32 (-0,48; -0,15). Bij patiënten die eerst een optimale pijnbehandeling met een NSAID kregen (Frakes 2011), was een iets groter voordeel te zien voor duloxetine in vergelijking met placebo (WOMAC subschaal stijfheid; 0-8 meetschaal): MD= -0,50 (-0,81; -0,19), SMD= -0,28 (-0,45; -0,10). In alle gevallen ligt het gemiddelde effect onder de default grens voor een klinisch relevant effect (0,5 standaarddeviatie), en overlapt de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) niet met deze grens.



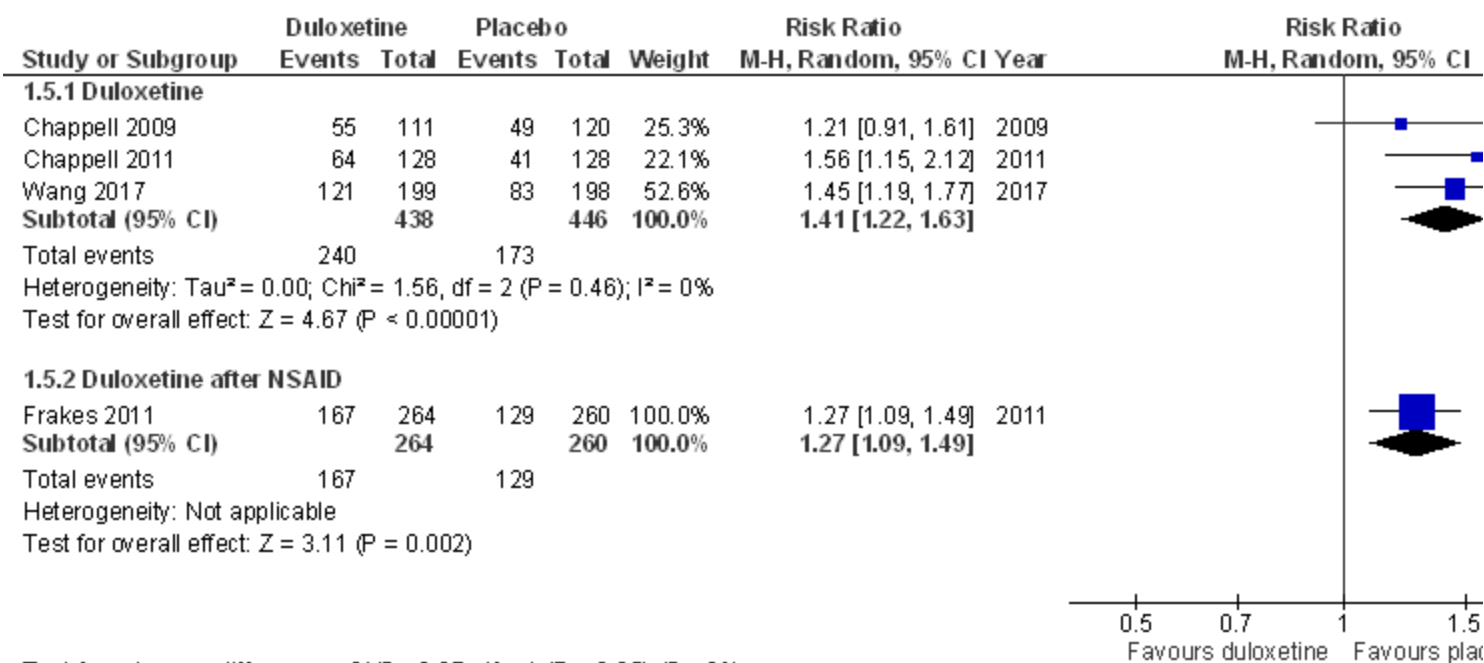
Figuur 8. Forest plot van het effect van duloxetine bij knieartrose op gewrichtsstijfheid in vergelijking met placebo. Uitkomstmaat: verbetering in gewrichtsstijfheid (WOMAC subschaal stijfheid, 0-8 meetschaal) ten opzichte van baseline, gemeten na 10-16 weken behandeling (1,393 deelnemers); gemiddeld groepsverschil (Mean Difference, MD).

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

In twee van de onderzoeken zijn uitkomstmaten die gerelateerd zijn aan kwaliteit van leven gerapporteerd (SF-36 in Chappell 2009, 2011; EQ-5D in Chappell 2009). Deze uitkomsten werden gerapporteerd voor verschillende domeinen van deze vragenlijsten. Op enkele domeinen werden statistisch significante verschillen tussen de duloxetine en placebogroep gezien, maar deze verschillen waren gering ($< 0,5$ standaarddeviatie) en niet klinisch relevant.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Wang (2015) analyseert TEAE's (treatment emergent adverse events). Met name misselijkheid, constipatie, droge mond, diarree, vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid en slapeloosheid kwamen statistisch significant vaker voor bij patiënten behandeld met duloxetine: misselijkheid (bij 6 tot 15% van de patiënten in de duloxetinesgroep versus 2 tot 5% van de patiënten in de placebogroep), vermoeidheid (2 tot 7% versus 0,8 tot 1,5%), constipatie (4 tot 9% versus 2 tot 3%), overmatig transpireren (1 tot 5% versus 0,5 tot 1%), slaperigheid (4 tot 5% versus 1 tot 3%), duizeligheid (4 tot 6% versus 1,5 tot 3%), diarree (4 tot 7% versus 2 tot 4%), slapeloosheid (3 tot 5% versus 1 tot 2%) en droge mond (2 tot 10% versus 1 tot 3%). Het risico op TEAE's is statistisch significant hoger bij duloxetinebehandeling in vergelijking met placebo (Figuur 9): relatief risico $RR = 1,41$ (95% BI (1,22-1,63)). Het gemiddelde effect overtreft de default grens voor een klinisch relevant effect (25% verschil in relatief risico), maar de gepoolde effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) overlapt wel met deze grens. De resultaten voor Frakes worden in een subgroep gepresenteerd aangezien deze patiënten eerst optimale pijnbestrijding kregen met NSAID's: $RR = 1,27$ (95% BI (1,09; 1,47)). Patiënten behandeld met duloxetine blijken statistisch significant, en klinisch relevant, vaker hun deelname aan de studie te beëindigen: relatief risico $RR = 2,32$ (95%BI (1,52; 3,54)).



Figuur 9. Forest plot van het effect van duloxetine bij knieartrose op de kans op (milde) bijwerkingen (treatment emergent adverse events, TEAE's) in vergelijking met placebo. Uitkomstmaat: TEAE's tijdens 10 tot 13 weken behandeling (1.408 deelnemers). Relatief risico (Risk Ratio, RR).

Er deden zich geen sterfgevallen voor in de geïncludeerde RCT's. Ernstige adverse events waren zeldzaam, en hun aantal vergelijkbaar tussen duloxetine- en placebogroepen. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de studieomvang ook na pooling ontoereikend is voor een betrouwbare analyse van zeldzame (ernstige) adverse events.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten werden niet beschreven in Wang (2015, en geïncludeerde RCT's) of aanvullende RCT's.

Heupartrose

Deze behandeloptie/ vergelijking ontbreekt in de NICE richtlijn (NICE 2014), en de NHG-standaard heeft betrekking op patiënten met knieartrose. De literatuurzoekactie in de huidige richtlijn (vanaf het jaar 2008) leverde geen relevante SR's of RCT's op met betrekking tot behandeling van patiënten met heupartrose.

Zoekvraag-4. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van behandeling met dermale NSAID's in vergelijking met orale NSAID's of placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan de knie?

Behandeling van heupartrose met dermale NSAID's is vanwege het dieperliggende gewricht weinig zinvol (alhoewel trials ontbreken), en daarom is de literatuuranalyse beperkt tot behandeling van klachten als gevolg van knieartrose.

Knieartrose

De literatuuranalyse is gebaseerd op een recente Cochrane SR (Derry 2016) van zeer goede kwaliteit (zie evidence-tabellen onder het tabblad Onderbouwing) die de literatuur dekt tot februari 2016, aangevuld met drie recente RCT's (Mu 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017). Voor de studiekarakteristieken en resultaten van de Cochrane SR en beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) van de geïncludeerde studies wordt verwezen naar de publicatie van Derry (2016), een beknopt overzicht is opgenomen in de evidencetabel. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de aanvullende studies zijn eveneens opgenomen in de evidencetabel, de beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Derry (2016) includeert RCT's met een studieduur van tenminste twee weken die behandeling met dermale NSAID's (tenminste eenmaal daags) vergelijken met orale NSAID's of placebo (drager) bij volwassenen met chronische musculoskeletale pijn. Alleen RCT's waarin behandelaars en patiënten waren geblindeerd voor de gerandomiseerde interventies werden geïncludeerd. Duur van de pijn diende tenminste drie maanden te zijn en de pijnintensiteit tenminste matig. De SR analyseert vier vergelijkingen (dermaal NSAID versus dermaal drager; dermaal NSAID versus (zelfde of andere) orale NSAID; dermale NSAID versus andere dermale NSAID; dermale NSAID versus andere dermale behandeloptie) waarvan alleen de vergelijking dermaal NSAID versus dermaal drager (placebo), en dermaal NSAID versus (zelfde of andere) orale NSAID relevant zijn voor de huidige uitgangsvraag. Primaire uitkomstmaat was de behandelrespons (klinisch succes) gedefinieerd als tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline, of een vergelijkbare definitie van behandel succes zoals een zeer goed of excellent behandelresultaat, of geen of geringe pijn tijdens rust of activiteit, gemeten op een ordinale schaal. Derry (2016) includeert in totaal 39 studies, het merendeel betreft vergelijking van een dermale NSAID met placebo (drager) bij patiënten met (radiologisch bevestigde) primaire knieartrose. De gemiddelde leeftijd van deelnemers varieert tussen 59 en 65 jaar en de studieduur tussen 2 en 12 weken.

De studiekwaliteit beoordeeld met de Cochrane Risk of Bias tool, is overwegend matig tot hoog (zie RoB tabel in Derry 2016). De belangrijkste tekortkomingen betreffen de geringe studiegrootte en studieduur van met name de oudere RCT's die kan leiden tot een overschatting van het behandel effect (zie Figuur 10). In de analyses wordt daarom waar mogelijk onderscheid gemaakt tussen studies met een studieduur van 2-6 weken en 6-12 weken, waarbij de resultaten verkregen op basis van de langer lopende RCT's betrouwbaarder zijn (lagere kans op bias).

Onderstaande literatuuranalyse is gebaseerd op de meta-analyses uit Derry (2016) maar de analyses zijn beperkt tot RCT's bij patiënten met knieartrose, en waar relevant aangevuld met de drie recente RCT's (Wadsworth 2016; Mu 2016; Yataba 2017). De studiekwaliteit van de aanvullende studies is matig tot hoog. Vrijwel alle RCT's opgenomen in Derry (2016) alsook de drie aanvullende studies zijn gesponsord door de fabrikant van de dermale formuleringen.

Dermaal NSAID versus dermaal drager (placebo)

Analyses zijn gebaseerd op de Cochrane review van Derry (2016) en aanvullende studies (Wadsworth 2016; Yataba 2017). Het merendeel van de RCT's betreft expliciet patiënten met opvlammende pijn (ook wel flares genoemd; Baraf 2011, Baer 2005, Roth 2004, Grace 1999, Wadsworth 2016, Yataba 2017), in alle gevallen is er sprake van tenminste een matige pijnintensiteit op baseline. Pooling van onderzoeksresultaten was mogelijk voor diclofenac (Derry 2016; Wadsworth 2016) en ketoprofen (Derry 2016). Wadsworth (2016) is een Noord-Amerikaanse RCT die diclofenac dermaal (2% oplossing) vergelijkt met placebo (drager) bij volwassenen met knieartrose en een behandelduur van 4 weken. De Japanse RCT van Yataba (2017) daarentegen betreft als

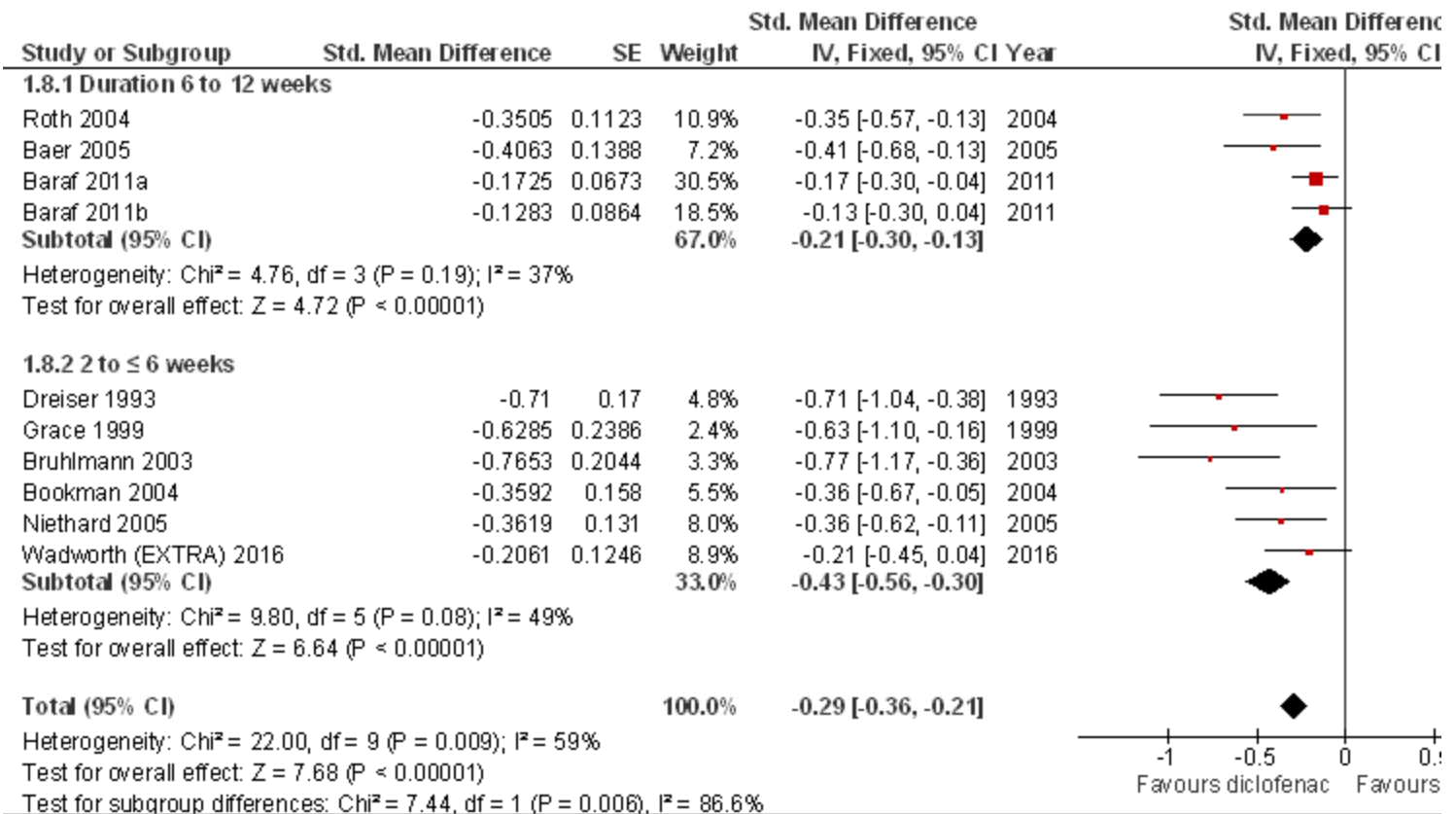
enige S-flurbiprofen (pleisters). S-flurbiprofen is een enantiomeer van flurbiprofen. Flurbiprofen (zuigtablet) is geregistreerd in Nederland voor kortdurende behandeling van keelpijn. Omdat flurbiprofen pleisters niet zijn geregistreerd in Nederland en flurbiprofen zuigtabletten alleen geregistreerd voor kortdurende behandeling van keelpijn, worden de resultaten van deze studie alleen kort vermeld.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

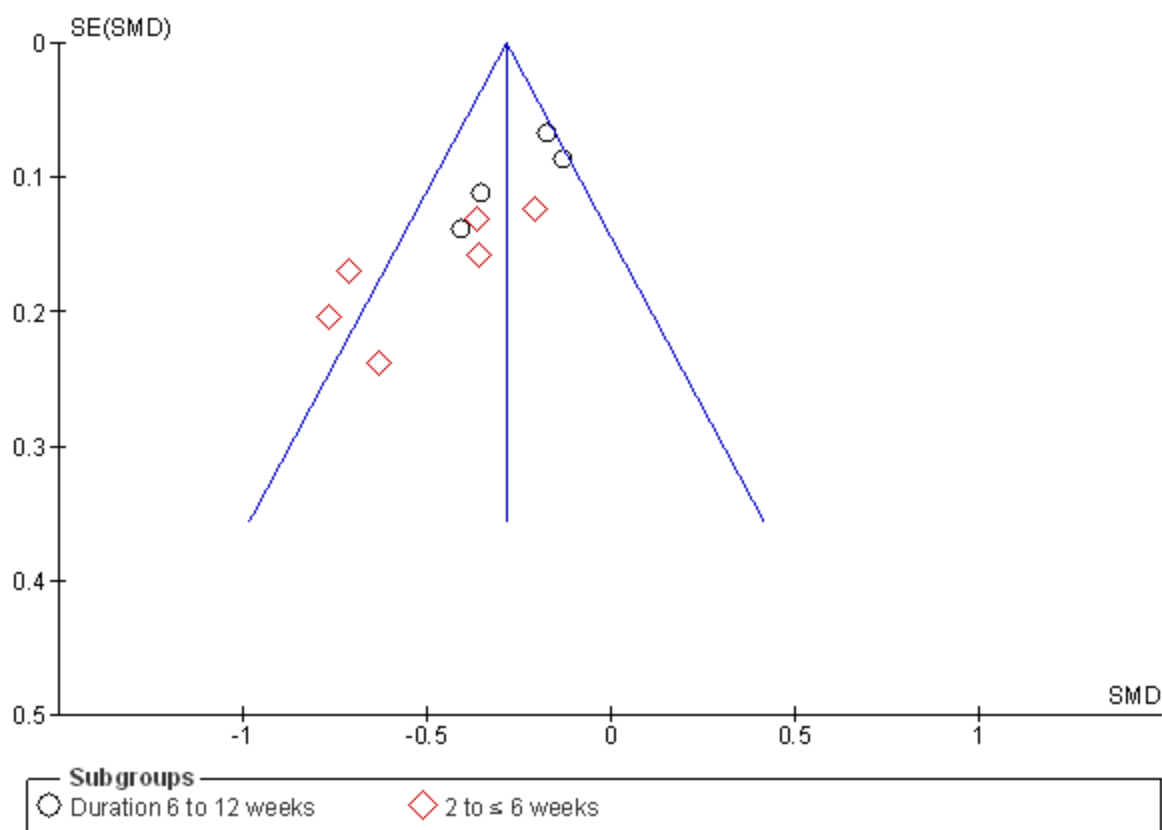
Omdat Derry (2016) gewrichtspijn niet analyseert als een afzonderlijke continue uitkomstmaat, maar alleen als onderdeel van de uitkomstmaat behandelrespons, zijn de originele publicaties geraadpleegd (zie evidencetabel).

Diclofenac

In zowel interventiegroep als placebogroep neemt de pijnintensiteit (WOMAC pijnscore) af ten opzichte van baseline. Behandeling met diclofenac dermaal resulteert in een statistisch significant grotere pijnreductie dan behandeling met placebo: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD), $SMD = -0,21$ (95%BI= $-0,30$; $-0,13$); 2.342 deelnemers) bij een behandelduur van 6 tot 12 weken, en $-0,43$ (95%BI= $-0,56$; $-0,30$); 991 deelnemers) bij een behandelduur van 2-6 weken (Figuur 10). Er is sprake van een matige statistische heterogeniteit maar in alle RCT's is de pijnreductie het grootst in de interventiegroep. Bij de kortlopende studies (2-6 weken; matige studiekwaliteit) overtreft het gemiddelde effect het door de werkgroep benoemde minimaal klinisch relevant verschil (MCID) van 0,37, maar overlapt de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) wel met de MCID. Bij de langer lopende studies (6 tot 12 weken behandeling; hoge studiekwaliteit) ligt de effectschatting na pooling geheel onder de MCID en lijkt geen sprake van een klinisch relevant verschil in vergelijking met placebobehandeling. Bij de interpretatie van de resultaten moet rekening worden gehouden met mogelijke vertekening van de resultaten in het voordeel van de dermale NSAID's als gevolg van publicatiebias. Vrijwel alle RCT's zijn gesponsord door de fabrikant van de dermale NSAID, de forest plot (Figuur 10) suggereert een overschatting van de effectiviteit van dermaal diclofenac in de vroege RCT's, en de asymmetrische funnel plot (Figuur 11) is eveneens een aanwijzing voor publicatiebias.



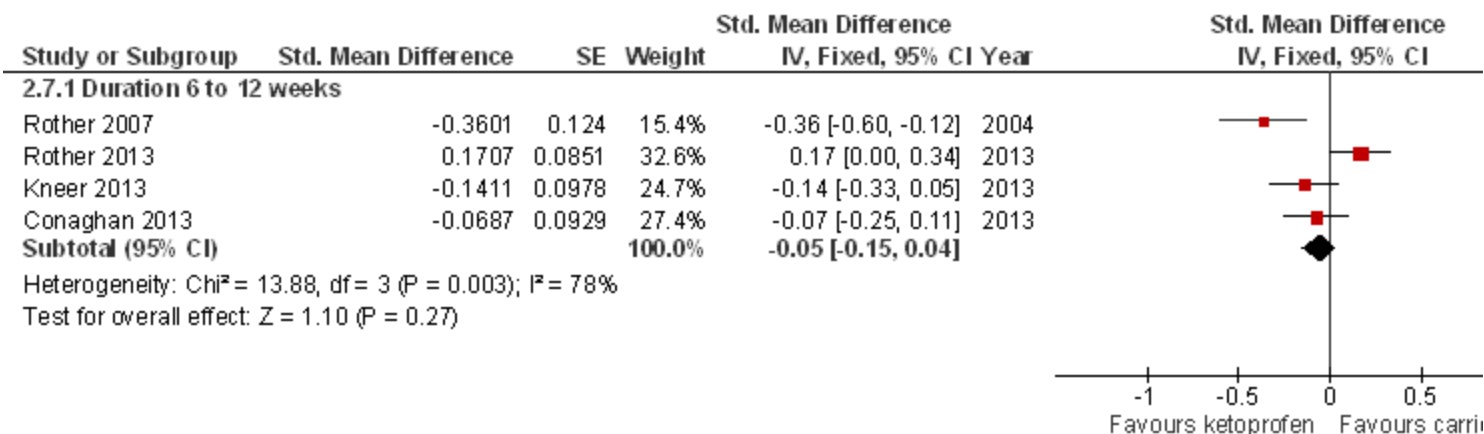
Figuur 10. Forest plot van het effect van dermale toepassing van diclofenac bij knieartrose op gewrichtspijn in vergelijking met dermale toepassing van de drager (placebo). Baraf (2011) onderscheidt bij analyse van WOMAC pijn 2 subgroepen: 25 tot 64 jaar (in forest plot aangeduid als Baraf 2011a) en 65 jaar en ouder (aangeduid met Baraf 2011b). Uitkomstmaat: reductie in WOMAC pijn ten opzichte van baseline, gemeten na 6 tot 12 weken behandeling (2.342 deelnemers), of na 2 tot 6 weken behandeling (991 deelnemers). Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD).



Figuur 11. Funnel plot ter beoordeling van mogelijke publicatiebias. Dermale toepassing van diclofenac bij knieartrose op gewrichtspijn in vergelijking met dermale toepassing van de drager (placebo). Uitkomstmaat: reductie in WOMAC pijn ten opzichte van baseline, gemeten na 6 tot 12 weken behandeling (2.342 deelnemers), of na 2 tot 6 weken behandeling (991 deelnemers). Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD).

Ketoprofen

Behandeling met ketoprofen dermaal resulteert niet in een statistisch significant grotere pijnreductie dan behandeling met placebo: gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil, $SMD = -0,05$ ($95\%BI = (-0,15; 0,04)$; 2.573 deelnemers) bij een behandelduur van 6 tot 12 weken (Figuur 12). Er is sprake van een zeer hoge statistische heterogeniteit ($I^2 = 78\%$) met RCT's die nauwelijks een effect laten zien (Conaghan 2013; Kneer 2013), een effect in het voordeel van dermaal ketoprofen (Rother 2007), of juist een effect in het voordeel van de placebobehandeling (Rother 2013). In alle gevallen ligt het gemiddelde effect echter onder de MCID, en alleen in Rother (2007) overlapt de effectschatting met de MCID. Daarmee lijkt er geen sprake van een klinisch relevant verschil in vergelijking met placebobehandeling.



Figuur 12. Forest plot van het effect van dermale toepassing van ketoprofen bij knieartrose op gewrichtspijn in vergelijking met dermale toepassing van de drager (placebo). Uitkomstmaat: reductie in WOMAC pijn ten opzichte van baseline, gemeten na 6 tot 12 weken behandeling (2.573 deelnemers). Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD).

Andere NSAID's

Yataba (2017) randomiseert 509 patiënten met symptomatische knieartrose naar S-flurbiprofen-pleisters (3 groepen met doseringen van 10, 20 en 40 mg) of placebo-pleister en meet pijn bij opstaan uit een stoel (100-mm VAS). Na twee weken behandeling is in alle groepen, inclusief de placebogroep, sprake van een statistisch significante en klinisch relevante daling in pijnintensiteit ten opzichte van baseline: gemiddeld verschil (Mean Difference, MD), MD=-35,6 (-38,4;-32,9) bij behandeling met S-flurbiprofen-pleisters (40 mg), en -29,5 (-32,4;-26,7) bij gebruik van placebo-pleisters. Behandeling met S-flurbiprofen-pleisters in hoogste dosering resulteert daarmee in een statistisch significant grotere pijnreductie dan behandeling met placebo: MD=-6,1 (-10,1;-2,1). Het gemiddelde effect ligt onder de MCID (gedefinieerd als 7 tot 8 punten op een 0-100 meetschaal; zie *Klinische relevantie* onder *Zoeken en selecteren*) maar de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) overlapt wel met de MCID.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Deze uitkomstmaat wordt niet gerapporteerd in Derry (2016) of Yataba (2017). In Wadsworth (2016) resulteert behandeling gedurende vier weken met diclofenac dermaal in een gering grotere verbetering in fysiek functioneren dan een placebobehandeling (WOMAC functieschaal 0-68): MD= -2,8. Dit verschil is echter niet statistisch significant ($p=0,06$), en daarnaast gering en daarmee niet klinisch relevant.

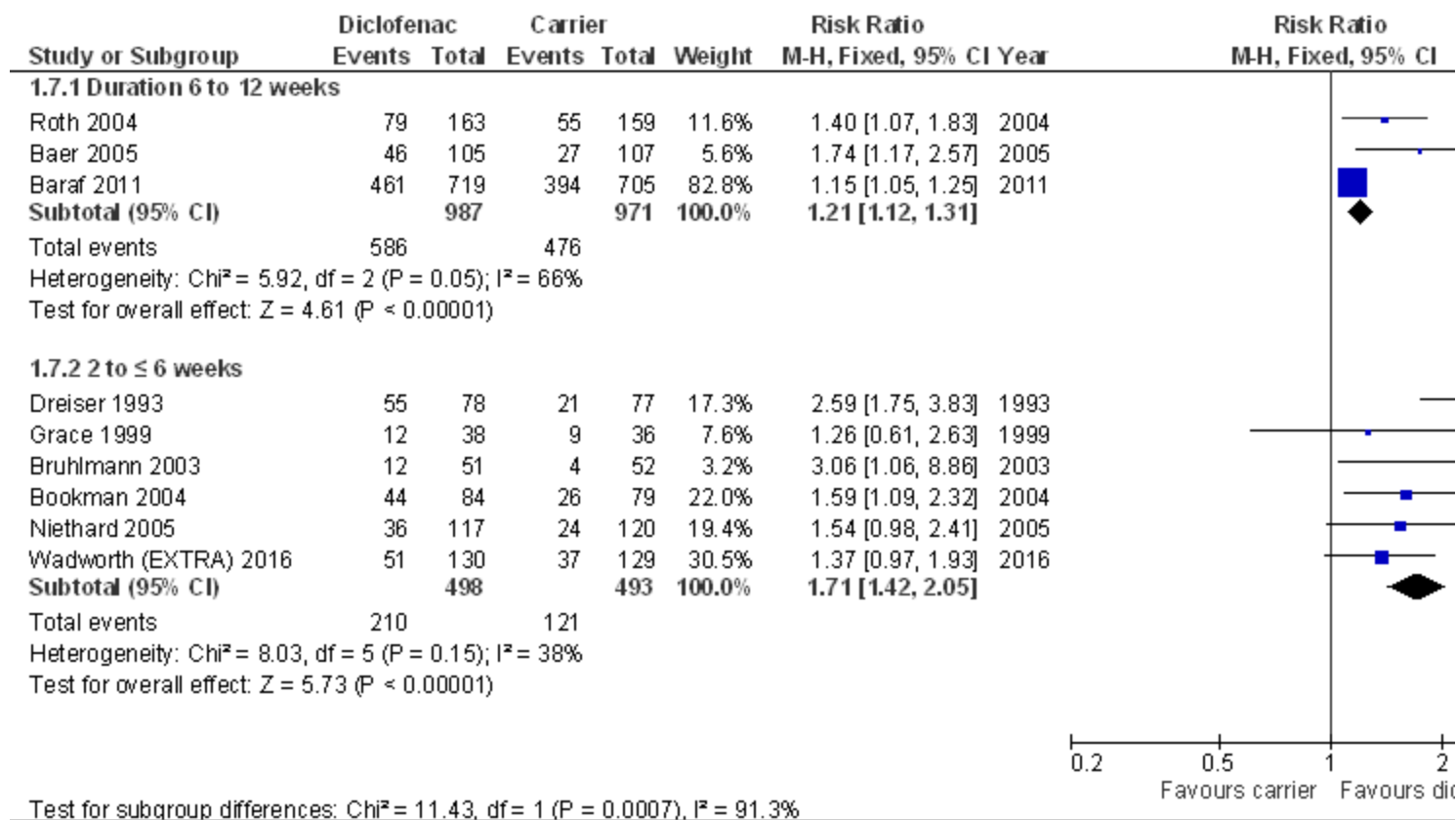
Percentage responders (belangrijke uitkomstmaat)

Primaire uitkomstmaat in Derry (2016) gedefinieerd als tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline, of een vergelijkbare definitie van behandel succes zoals een zeer goed of excellent behandelresultaat, of geen of geringe pijn tijdens rust of activiteit, gemeten op een ordinale schaal.

Diclofenac

Na 6 tot 12 weken is er sprake van behandel succes in gemiddeld 59% (range 44% tot 64%) van de patiënten behandeld met diclofenac dermaal, in vergelijking met 49% (range 25% tot 56%) van de patiënten behandeld met placebo (Figuur 13): relatief risico (Risk Ratio, RR), RR= 1,21 (95%BI= (1,12; 1,31); 1.958 deelnemers; hoge

studiekwaliteit). Dit vertaalt zich naar een NNT (number needed to treat), $NNT = 9,7$ (6,6; 17,0). Bij analyse van de kortlopende RCT's (991 deelnemers; matige studiekwaliteit) bedraagt het percentage responders gemiddeld respectievelijk 42% (range 24-70%) en 25% (range 8-33%) in de interventiegroep en placebogroep: $RR = 1,71$ (1,42; 2,05), $NNT = 5,7$ (3,9; 9,7). Er is sprake van een matige tot hoge statistische heterogeniteit maar in alle RCT's is de behandelrespons het grootst in de interventiegroep. Opvallend is het hoge percentage responders in de placebogroepen (gemiddeld ongeveer 50% na 6 tot 12 weken behandeling), mogelijk mede veroorzaakt doordat de RCT's overwegend patiënten met opvlammende pijn includeren ('flare design') en/of effecten van de drager gebruikt voor dermaal diclofenac.

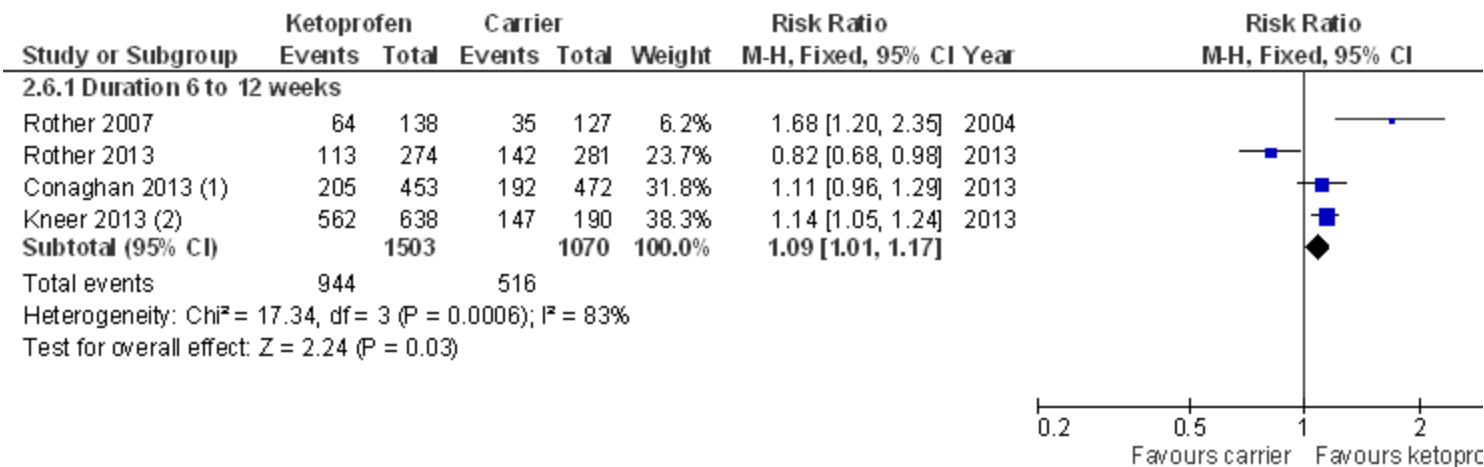


Figuur 13. Forest plot van het effect van dermale toepassing van diclofenac bij knieartrose op de kans op behandelsucces in vergelijking met dermale toepassing van de drager (placebo).

Uitkomstmaat: relatieve kans op behandelsucces gemeten na 6 tot 12 weken behandeling (1.958 deelnemers), of na 2 tot 6 weken behandeling (991 deelnemers). Relatief risico (Risk Ratio, RR)

Ketoprofen

Behandeling met ketoprofen dermaal gedurende 6 tot 12 weken resulteert in behandelsucces bij gemiddeld 63% (range 41-88%) van de patiënten in vergelijking met 48% (range 27 tot 77%) van de patiënten behandeld met placebo (Figuur 14): relatief risico (Risk Ratio, RR), $RR = 1,09$ (95%BI= (1,01; 1,17); 2.573 deelnemers). Dit vertaalt zich naar $NNT = 23$ (12; 207). Opvallend is ook hier het hoge percentage responders in de placebogroepen van bijna 50%. Er is sprake van een zeer hoge statistische heterogeniteit ($I^2 = 83\%$) waarbij alleen de kleinste RCT (Rother 2007; 265 deelnemers) een duidelijk effect in het voordeel van dermaal ketoprofen laat zien. Daarmee lijkt er geen bewijs voor een klinisch relevant verschil in behandelrespons tussen ketoprofen dermaal en placebo.

Footnotes

(1) 100 mg and 200 mg daily doses combined

(2) 50 mg, 100 mg, and 200 mg daily doses combined

Figuur 14. Forest plot van het effect van dermale toepassing van ketoprofen bij knieartrose op de kans op behandelsucces in vergelijking met dermale toepassing van de drager (placebo).

Uitkomstmaat: relatieve kans op behandelsucces gemeten na 6 tot 12 weken behandeling (2.573 deelnemers). Relatief risico (Risk Ratio, RR).

Andere NSAID

Yataba (2017) definieert behandelsucces als een pijnreductie met meer dan 50% ten opzichte van baseline (100-mm VAS pijnschaal). Na twee weken behandeling is er sprake van behandelsucces bij 72% van de patiënten behandeld met S-flurbiprofen-pleisters (40 mg) en 51% van de patiënten behandeld met placebopleisters: NNT = 4,7 ($p < 0,01$).

Gewrichtsstijfheid (belangrijke uitkomstmaat)

Niet gerapporteerd in Derry (2016) of Yataba (2017). In Wadsworth (2016) resulteert behandeling gedurende vier weken met diclofenac dermaal in een gering grotere reductie van de patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid (WOMAC stijfheidsscore 0-8): MD = -0.3, niet statistisch significant ($p = 0,10$) en gering en daarmee niet klinisch relevant.

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Niet gerapporteerd in Derry (2016), Yataba (2017) en Wadsworth (2016).

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)Alle NSAID's

Lokale bijwerkingen (Adverse Events, AE's) waren mild en meestal van voorbijgaande aard en betroffen irritaties in het applicatiegebied zoals droge huid, roodheid, erythema, en jeuk. De incidentie van lokale bijwerkingen varieerde sterk in zowel de interventiegroepen (0% tot 51%) als placebogroepen (0% tot 43%): na pooling RR = 1,84 (95%BI = (1,54; 2,21); $I^2 = 76\%$; 13 studies, 3.658 deelnemers) voor diclofenac dermaal, en RR = 1,04 (95%BI = (0,85; 1,27); $I^2 = 0\%$; 4 studies, 2.621 deelnemers) voor ketoprofen (Derry 2016). Wadsworth (2016) rapporteert lokale AE's: droge huid (respectievelijk bij 20% in interventiegroep en 22% in placebogroep),

huidschilfering (resp. 6% en 8%), erythema (resoectievelijk 3% en 12%), jeuk (resoectievelijk 2% en 14%) en pijn (resoectievelijk 1,5% en 3,1%). Yataba (2017) meldt lokale AE's bij 10% en 5% van de deelnemers in respectievelijk interventiegroep (S-flurbiprofen pleisters) en placebogroep.

Systemische AE's waren over het algemeen mild en betroffen hoofdpijn, diarree, slaperigheid en dyspepsie. In de meeste studies was de incidentie onder de 10%, en vergelijkbaar in interventiegroep en placebogroep: na pooling $RR = 0,89$ (0,59; 1,3) voor diclofenac dermaal ($I^2 = 0\%$; 7 studies, 1.266 deelnemers) en $RR = 1,2$ (0,77; 1,8) voor alle overige dermale NSAID's (971 deelnemers); beide statistisch niet significant. Yataba (2017) meldt systemische AE's in respectievelijk 4% en 2% van de deelnemers in interventiegroep en placebogroep. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het feit dat systemische AE's in minder dan de helft van de studies werd gerapporteerd, dat de rapportage inconsistent was, en het aantal events gering (hoog risico op bias, en imprecisie door te geringe studieomvang).

Ernstige AE's waren nog zeldzamer en werden in enkele studies gerapporteerd. Baraf (2011; 1.426 deelnemers) meldt 17 ernstige AE's waarvan 12 in de interventiegroep, in een geval (diepe veneuze trombose en longembolie bij tachtigjarige vrouw met hoog risico op perifeer arterieel vaatlijden) beoordeeld als gerelateerd aan de interventie (diclofenac dermaal). Conaghan (2013; 1.395 deelnemers) rapporteert 10 AE's waarvan 3 in de interventiegroep, geen van alle beschouwd als gerelateerd aan de interventie. Rother (2013; 555 deelnemers) meldt 7 ernstige AE's waarvan 3 in de interventiegroep, in een geval (hoofdpijn) mogelijk gerelateerd aan de interventie (ketoprofen dermaal). Simon (2009; 755 deelnemers) rapporteert 5 ernstige AE's, alle in de placebogroepen. De overige studies melden een nog geringer aantal ernstige AE's of rapporteren deze uitkomstmaat niet. Wadsworth (2016) en Yataba (2017) rapporteren dat er geen ernstige AE's werden waargenomen. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het feit dat slechts een derde van de studies de uitkomstmaat rapporteert, en het aantal events zeer gering is (hoog risico op bias, en ernstige imprecisie door te geringe studieomvang/ te laag aantal events).

Samenvattend is er bewijs dat lokale AE's vaker kunnen voorkomen bij een lokale behandeling met een NSAID (in vergelijking met placebobehandeling met alleen de drager), maar geen bewijs voor een hoger risico op systemische AE's. Er zijn geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen, maar er is eveneens onvoldoende bewijs om zeldzame ernstige bijwerkingen te kunnen uitsluiten.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Wadsworth (2016) rapporteert therapietrouw zowel op basis van het restgewicht van de medicatieflessen als op basis van zelfrapportage (259 deelnemers, behandelduur vier weken). Meer dan 96% van de deelnemers in de interventiegroep en placebogroep geeft aan de medicatie te gebruiken maar op basis van het restgewicht van de medicatieflessen bedraagt de therapietrouw respectievelijk 77% en 73%. Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven.

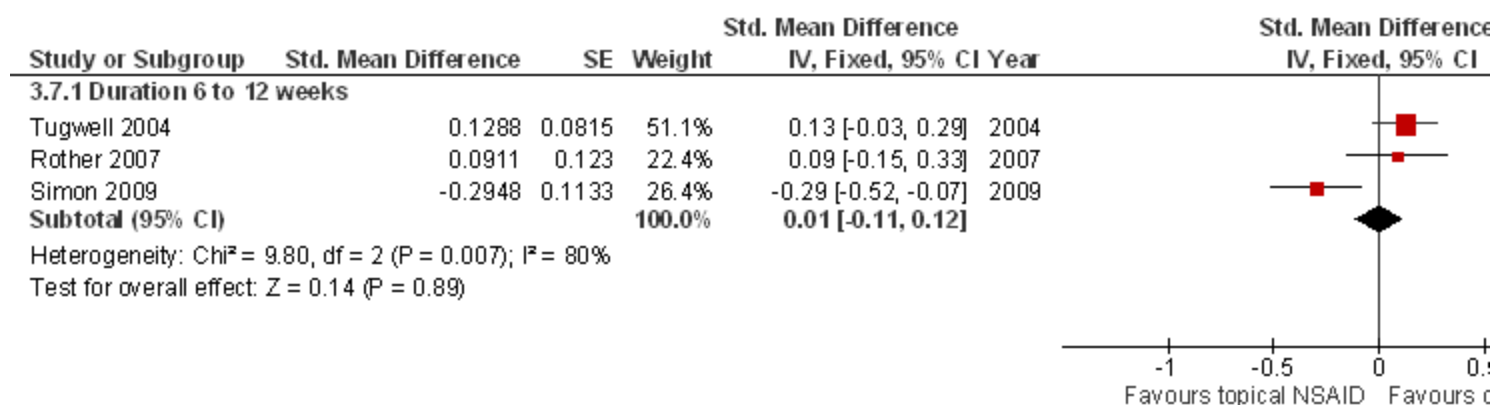
Dermaal NSAID versus (dezelfde of andere) orale NSAID

Analyses zijn gebaseerd op Derry (2016; vier RCT's) en een aanvullende studie Mu (2016). Twee van de RCT's betreft expliciet patiënten met opvlammende pijn (flares; Rother 2007, Simon 2009), in alle gevallen is er sprake van tenminste een matige pijnintensiteit op baseline. Rother (2007) vergelijkt ketoprofen dermaal met celecoxib oraal, Simon (2009) en Tugwell (2004) vergelijken diclofenac dermaal met diclofenac oraal, en Dickson (1991)

vergelijkt piroxicam dermaal met ibuprofen oraal. De aanvullende studie (Mu 2016) is een Chinese RCT die loxoprofen dermaal (hydrogel patch) vergelijkt met loxoprofen oraal bij een behandelduur van vier weken. Ketoprofen, diclofenac, piroxicam, ibuprofen en loxoprofen zijn klassieke (niet COX-selectieve) NSAID's, terwijl celecoxib een COX-2 selectieve NSAID is. Loxoprofen is een NSAID uit dezelfde groep als ibuprofen, ketoprofen en naproxen, maar niet geregistreerd in Nederland. Omdat loxoprofen (beide toedieningsvormen) niet is geregistreerd in Nederland worden de resultaten van deze studie alleen kort vermeld. Vanwege het kleine aantal studies zijn de resultaten niet afzonderlijk geanalyseerd per NSAID of vergelijkende NSAID, maar zijn alle studies samengenomen.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Omdat Derry (2016) gewrichtspijn niet analyseert als een afzonderlijke continue uitkomstmaat maar alleen als onderdeel van de uitkomstmaat behandelrespons, zijn de originele publicaties geraadpleegd (zie evidencetabel). Drie RCT's rapporteren gewrichtspijn (WOMAC pijnscore), de aanvullende studie (Mu 2016) niet. In zowel interventiegroep als placebogroep neemt de pijnintensiteit (WOMAC pijnscore) af ten opzichte van baseline. Er is sprake van een hoge statistische heterogeniteit (Figuur 15); 3 studies, 1.184 deelnemers; hoge studiekwaliteit): Simon (2009; vergelijkt diclofenac dermaal met oraal) laat een statistisch significant voordeel zien voor dermale toepassing, terwijl Tugwell (2004; vergelijkt diclofenac dermaal met oraal) en Rother (2007; vergelijkt ketoprofen dermaal met celecoxib oraal) een statistisch niet significant voordeel laten zien voor orale toepassing. Vanwege de hoge statistische en klinische heterogeniteit is pooling nauwelijks verantwoord en ligt een beoordeling van de individuele onderzoeksresultaten meer voor de hand: in alle gevallen ligt het gemiddelde effect onder de MCID (0,37), en alleen in Simon (2009) overtreft de effectschatting (betrouwbaarheidsinterval) de MCID. Deze resultaten suggereren dat er geen klinisch relevant verschil is in pijnreductie tussen behandeling met NSAID dermaal en behandeling met NSAID oraal bij een behandelduur van 6 tot 12 weken. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het beperkte aantal studies en de grote klinische en statistische heterogeniteit (verschillende dermale NSAID's en controle-interventies en deels tegenstrijdige resultaten).



Figuur 15. Forest plot van het effect van dermale toepassing van NSAID's bij knieartrose op gewrichtspijn in vergelijking met (dezelfde of andere) orale NSAID's. Rother (2007) vergelijkt ketoprofen dermaal met celecoxib oraal, Simon (2009) en Tugwell (2004) vergelijken diclofenac dermaal met diclofenac oraal. Uitkomstmaat: reductie in WOMAC pijn ten opzichte van baseline, gemeten na 6 tot 12 weken behandeling (1.184 deelnemers). Gestandaardiseerd gemiddeld groepsverschil (Standardized Mean Difference, SMD).

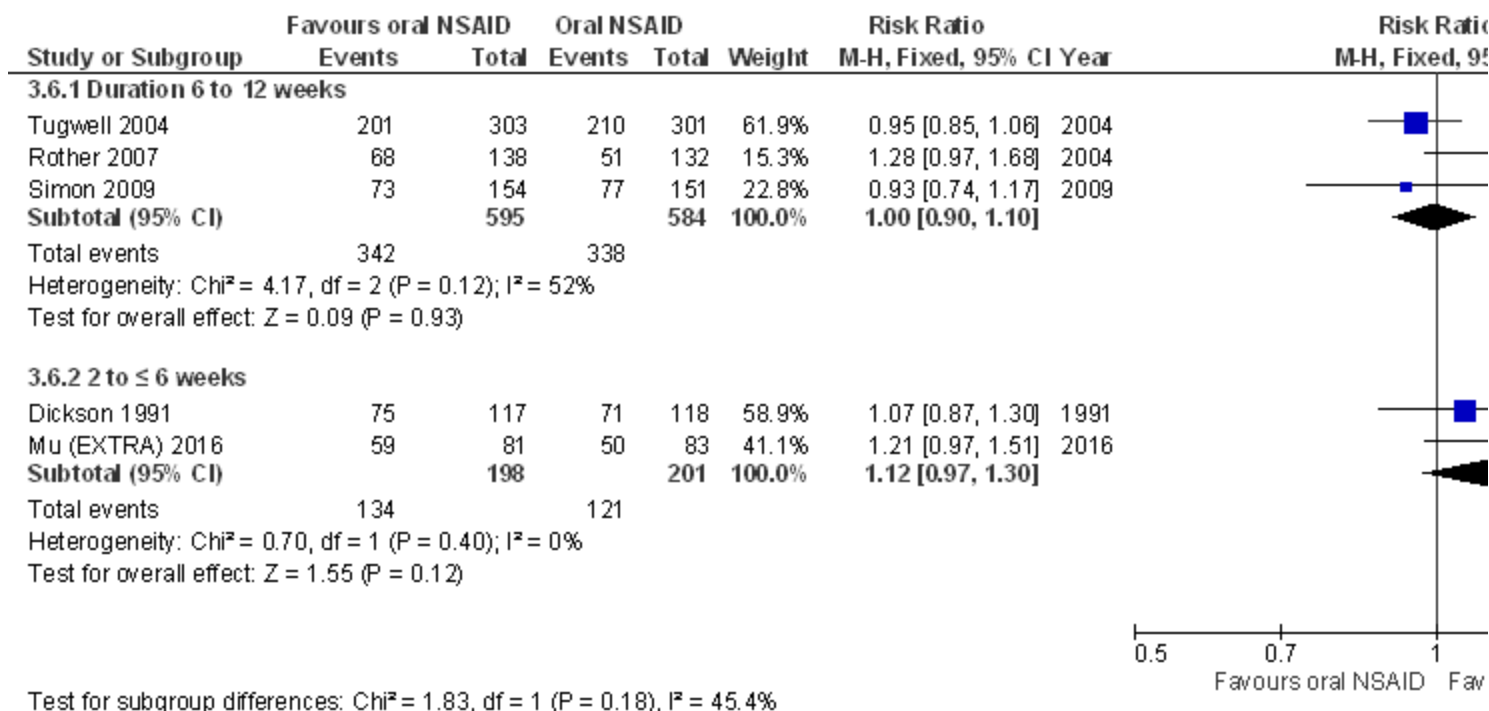
Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Niet gerapporteerd in Derry (2016) of Mu (2016).

Percentage responders (belangrijke uitkomstmaat)

Primaire uitkomstmaat in Derry (2016) gedefinieerd als tenminste 50% reductie in pijn ten opzichte van baseline, of een vergelijkbare definitie van behandelsucces zoals een zeer goed of excellent behandelresultaat, of geen of geringe pijn tijdens rust of activiteit, gemeten op een ordinale schaal.

Na 6 tot 12 weken is er sprake van behandelsucces in gemiddeld 57% (range 47 tot 66%) van de patiënten behandeld met NSAID dermaal, in vergelijking met 58% (range 39 tot 70%) van de patiënten behandeld met orale NSAID's (Figuur 16): RR= 1,00 (95%BI= (0,90; 1,10), statistisch niet significant; 1.179 deelnemers; hoge studiekwaliteit). Bij analyse van de twee kortlopende RCT's (399 deelnemers; Dickson 1999 met matige studiekwaliteit, Mu 2016 met hoge studiekwaliteit) bedraagt het percentage responders gemiddeld respectievelijk 68% (range 64-73%) en 60% (gelijk in beide RCT's) in de interventiegroep en controlegroep: RR= 1,12 (0,97; 1,30) (statistisch niet significant). Er is sprake van een matige statistische heterogeniteit: overall suggereren twee studies een klinisch relevant voordeel voor dermale toepassing van NSAID's (Rother 2007; Mu 2016) terwijl in de overige drie studies geen klinisch relevant verschil tussen interventie en controle wordt waargenomen. In geen van de RCT's is echter sprake van een statistisch significant verschil in behandelrespons tussen dermale en orale NSAID. Deze resultaten suggereren dat dermale toepassingen van NSAID's niet minder effectief zijn dan orale toepassingen. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het beperkte aantal studies en de grote klinische heterogeniteit (pooling nauwelijks verantwoord door verschillen tussen de dermale NSAID's en controle-interventies).



Figuur 16. Forest plot van het effect van dermale toepassing van NSAID's bij knieartrose op de kans op behandelsucces in vergelijking met orale toepassing van (dezelfde of andere) NSAID's. Tugwell (2004) en Simon (2009) vergelijken diclofenac dermaal met diclofenac oraal, Rother (2007) vergelijkt ketoprofen dermaal met celecoxib oraal. Dickson (1991) vergelijkt piroxicam dermaal

met ibuprofen oraal, en Mu (2016) vergelijkt loxoprofen dermaal met loxoprofen oraal. Uitkomstmaat: relatieve kans op behandelingsucces gemeten na 6-12 weken behandeling (1.179 deelnemers), of na 2-6 weken behandeling (399 deelnemers). Relatief risico (Risk Ratio, RR).

Gewrichtsstijfheid (belangrijke uitkomstmaat)

Niet gerapporteerd in Derry (2016) of Mu (2016).

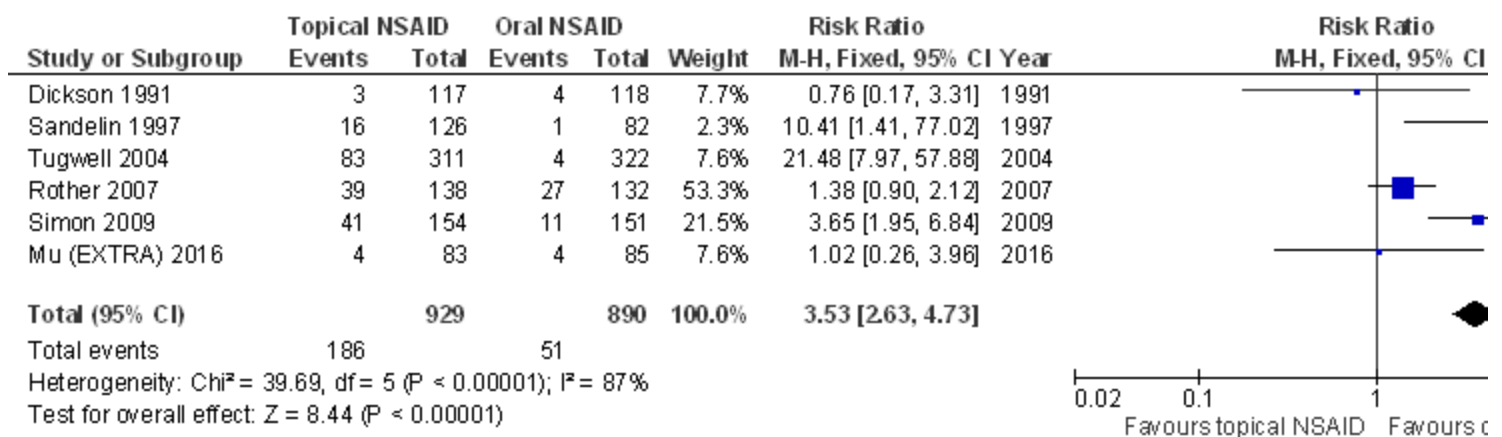
Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Niet gerapporteerd in Derry (2016) of Mu (2016).

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Alle NSAID's

De incidentie van (milde) **lokale bijwerkingen** was gemiddeld 20% (range 3% tot 28%; 929 deelnemers) bij dermale toepassing en 6% (range 1% tot 7%; 890 deelnemers) bij oraal gebruik van NSAID's: na pooling RR= 3,5 (95%BI= (2,6; 4,7); (Figuur 17). Dit vertaalt zich in een NNH (number needed to harm) van 6,4 (95%BI= (5,3; 8,0)). De statistische heterogeniteit is zeer groot, maar in het merendeel van de RCT's is het risico op lokale bijwerkingen aanzienlijk groter bij dermale toepassing van NSAID's dan bij orale toepassing. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het beperkte aantal studies en de grote klinische heterogeniteit (pooling nauwelijks verantwoord door verschillen tussen de dermale NSAID's en controle-interventies, verschillen in incidentie van lokale bijwerkingen).

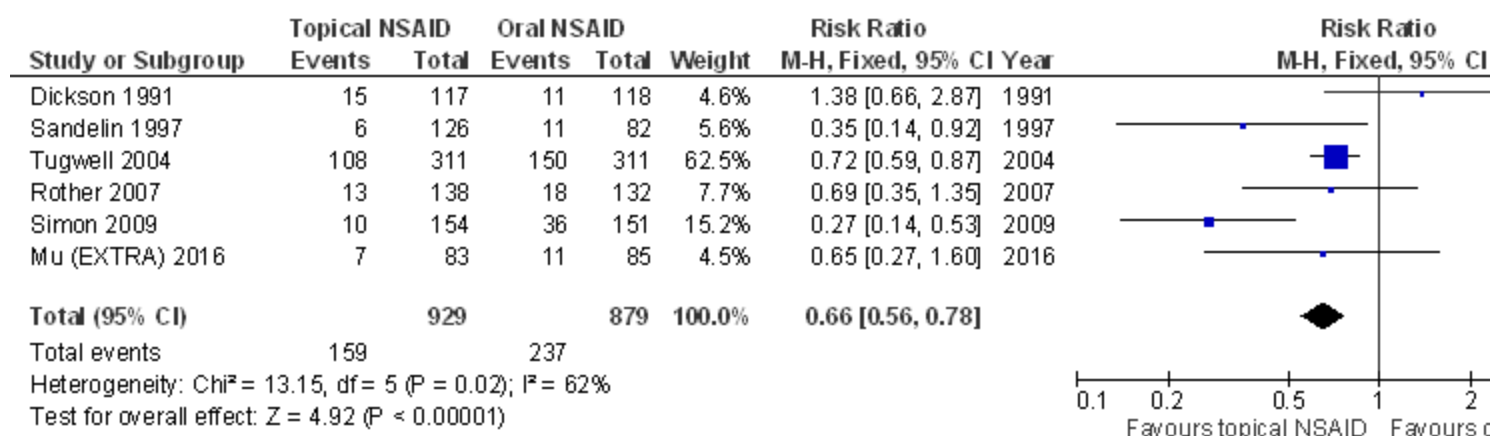


Figuur 17. Forest plot van het effect van dermale toepassing van NSAID's bij knieartrose op de kans op lokale bijwerkingen in vergelijking met orale toepassing van (dezelfde of andere) NSAID's. Dickson (1991) vergelijkt piroxicam dermaal met ibuprofen oraal, Sandelin (1997) vergelijkt eltenac dermaal met diclofenac oraal, Tugwell (2004) en Simon (2009) vergelijken diclofenac dermaal met diclofenac oraal, Rother (2007) vergelijkt ketoprofen dermaal met celecoxib oraal, en Mu (2016) vergelijkt loxoprofen dermaal met loxoprofen oraal. Uitkomstmaat: relatieve kans op lokale bijwerkingen (lokale adverse events). Relatief risico (Risk Ratio, RR).

Gastrointestinale bijwerkingen worden gemeld in zes studies (1.808 deelnemers): de incidentie was gemiddeld 17% (range 5% tot 35%; 929 deelnemers) bij dermale toepassing en 27% (range 9% tot 48%; 879 deelnemers) bij oraal gebruik van NSAID's: na pooling RR= 0,66 (95%BI= (0,56; 0,78); (Figuur 18). Deze

resultaten suggereren een lagere incidentie van gastrointestinale bijwerkingen bij dermaal gebruik van NSAID's: als 100 personen behandeld worden met dermaal NSAID in plaats van oraal, neemt naar verwachting het aantal personen waarbij gastrointestinale bijwerkingen optreden gemiddeld met 9 af (95%BI= (-12; -6)). De statistische heterogeniteit is zeer groot, maar in vrijwel alle RCT's is het risico (puntschatter) op gastrointestinale bijwerkingen klinisch relevant kleiner bij dermale toepassing van NSAID's dan bij orale toepassing. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met het beperkte aantal studies en de grote klinische heterogeniteit (pooling nauwelijks verantwoord door verschillen tussen de dermale NSAID's en controle-interventies, verschillen in incidentie van gastrointestinale bijwerkingen).

Alleen Mu (2016) rapporteert naast gastrointestinale bijwerkingen ook andere systemische AE's maar met zeer lage incidentie (< 3%), vergelijkbaar in interventiegroep en controlegroep.



Figuur 18. Forest plot van het effect van dermale toepassing van NSAID's bij knieartrose op de kans op gastrointestinale bijwerkingen in vergelijking met orale toepassing van (dezelfde of andere) NSAID's. Uitkomstmaat: relatieve kans op lokale bijwerkingen (lokale adverse events). Relatief risico (Risk Ratio, RR).

Ernstige AE's waren nog zeldzamer en werden in enkele studies gerapporteerd. Rother (2007; 397 deelnemers) rapporteert een ernstige AE in de orale NSAID groep (myocardinfarct), Simon (2009; 755 deelnemers) meldt drie ernstige AE's in de orale NSAID groep (cellulitis aan het been, instabiele angina pectoris, TIA), en Mu (2016; 168 deelnemers) meldt een ernstige AE in de orale NSAID groep (ernstig meniscusletsel als gevolg van een knieverstuiking). Geen van deze studies rapporteert een ernstige AE bij personen behandeld met NSAID dermaal. Studieomvang en aantal events zijn echter te gering en laten geen conclusie toe over het risico op ernstige AE's bij gebruik van dermale (of orale) NSAID's (ernstige imprecisie door te geringe studieomvang).

Samenvattend lijkt het risico op lokale bijwerkingen aanzienlijk groter bij dermale toepassing van NSAID's maar het risico op gastrointestinale bijwerkingen aanzienlijk kleiner dan bij orale toepassing. Er zijn geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen bij lokale toepassing van NSAID's maar er is onvoldoende bewijs om zeldzame ernstige bijwerkingen te kunnen uitsluiten of een uitspraak te doen over het relatieve risico op ernstige bijwerkingen in vergelijking met orale NSAID's.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per vergelijking en uitkomstmaat, en is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. Vervolgens is de bewijskracht verlaagd als er sprake was van relevante tekortkomingen op een of meerdere GRADE domeinen: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatiebias (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording).

Zoekvraag-1 gecombineerd met zoekvraag-2 (paracetamol en NSAID's). Literatuurconclusies zijn gebaseerd op een netwerk meta-analyse van RCT's. Vrijwel alle RCT's zijn gesponsord door de fabrikant van de NSAID's, maar een statistische analyse met behulp van 'comparison adjusted funnel plots' (zie appendix bij da Costa 2017) leverde geen aanwijzingen voor publicatiebias, de bewijskracht is niet afgewaardeerd voor publicatiebias. Voor alle vergelijkingen met placebo is de studieomvang toereikend en zijn er geen aanwijzingen voor klinisch relevante inconsistentie (statische heterogeniteit) of incoherentie (verschillen tussen directe en indirecte effectschattingen; zie da Costa 2017).

De nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. Gewrichtspijn/ paracetamol. Knieartrose: de bewijskracht is niet verlaagd (effectschatting overlapt niet met MCID); de bewijskracht is HOOG. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose); de bewijskracht is REDELJK.
2. Gewrichtspijn/ etoricoxib en diclofenac. Knieartrose: de bewijskracht is niet verlaagd (effectschatting overlapt niet met MCID); de bewijskracht is HOOG. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose); de bewijskracht is REDELJK.
3. Gewrichtspijn/ Celecoxib, naproxen en ibuprofen. Knieartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is REDELJK. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose) en met 1 niveau vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is LAAG.
4. Fysiek functioneren/ paracetamol. Knieartrose: de bewijskracht is niet verlaagd (effectschatting overlapt niet met MCID); de bewijskracht is HOOG. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose); de bewijskracht is REDELJK.
5. Fysiek functioneren/ diclofenac. Knieartrose: de bewijskracht is niet verlaagd (effectschatting overlapt niet met MCID); de bewijskracht is HOOG. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose); de bewijskracht is REDELJK.
6. Fysiek functioneren/ etoricoxib, naproxen en ibuprofen. Knieartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is REDELJK. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose) en met 1 niveau vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is LAAG.
7. Fysiek functioneren/ celecoxib. Knieartrose: de bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd vanwege ernstige

imprecisie (puntschatter ligt onder de MCID maar effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is LAAG. Heupartrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (studiepopulatie bestaat vooral uit patiënten met knieartrose) en met 2 niveaus vanwege imprecisie ((puntschatter onder ligt onder de MCID maar effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is ZEER LAAG.

Zoekvraag-3 (antidepressiva)

Alle RCT's zijn gesponsord door de fabrikant van het antidepressivum duloxetine, maar een statistische beoordeling van mogelijke publicatiebias was niet mogelijk door het te geringe aantal beschikbare RCT's (n=5), de bewijskracht is niet afgewaardeerd voor publicatiebias.

De nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. Gewrichtspijn. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is REDELJK.
2. Fysiek functioneren. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (puntschatter ligt onder de MCID maar effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is LAAG.
3. Behandelrespons. Bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is REDELJK.
4. Gewrichtsstijfheid. De bewijskracht is niet verlaagd; de bewijskracht is HOOG.
5. Kwaliteit van leven. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege Risk of Bias (multiple testing); de bewijskracht is REDELJK.
6. Bijwerkingen (adverse events). De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID); de bewijskracht is REDELJK.

Zoekvraag-4 (dermale NSAID's). Vrijwel alle RCT's zijn gesponsord door de fabrikant van de dermale formuleringen, maar alleen voor de vergelijking tussen diclofenac en placebo was het aantal relevante RCT's voldoende voor een statistische analyse van (potentiële) publicatiebias (funnel plot; zie Figuur 11) en is de bewijskracht (voor de uitkomstmaten gewrichtspijn en behandelrespons) afgewaardeerd voor publicatiebias (zie hieronder). De nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

Vergelijking- 1: Dermale NSAID's in vergelijking met placebo

1. Gewrichtspijn. Korte termijn (twee tot zes weken behandeling): de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege risk of bias (RoB) en met 1 niveau vanwege mogelijke publicatiebias; de bewijskracht is LAAG. Langere termijn (zes tot twaalf weken): geen afwaardering noodzakelijk (effectschatting overlapt niet met MCID); de bewijskracht is HOOG.
2. Behandelrespons. Korte termijn (twee tot zes weken behandeling): de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB en met 1 niveau vanwege mogelijke publicatiebias; geen afwaardering nodig voor imprecisie (effectschatter overlapt niet met MCID bij $RR=1,25$ of $NNT=10$); de bewijskracht is LAAG. Langere termijn (zes tot twaalf weken): bewijskracht met betrekking tot diclofenac is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatter overlapt met MCID bij $RR=1,25$ en $NNT=10$), en bewijskracht met betrekking tot ketoprofen is met 1 niveau verlaagd vanwege inconsistente (grote en onverklaarbare heterogeniteit in resultaten tussen de individuele RCT's); de bewijskracht is REDELJK.
3. Lokale bijwerkingen. Diclofenac: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege inconsistente (grote en

onverklaarbare heterogeniteit in resultaten tussen de individuele RCT's); de bewijskracht is REDELJK. Ketoprofen: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID bij $RR=1,25$); de bewijskracht is REDELJK.

4. Systemische bijwerkingen. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (minder dan de helft van de RCT's rapporteert deze uitkomstmaat, rapportage is inconsistent) en 1 niveau vanwege imprecisie (effectschatting overlapt met MCID bij $RR=1,25$); de bewijskracht is LAAG.
5. Ernstige bijwerkingen. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (slechts een derde deel van de RCT's rapporteert deze uitkomstmaat) en 2 niveaus vanwege ernstige imprecisie (zeer gering aantal events); de bewijskracht is ZEER LAAG.

Vergelijking-2: Dermale NSAID's in vergelijking met orale NSAID's

6. Gewrichtspijn. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (pooling nauwelijks verantwoord, grote klinische heterogeniteit in combinatie met gering aantal studies) en 1 niveau vanwege inconsistentie (grote en onverklaarbare heterogeniteit in resultaten tussen de individuele RCT's); de bewijskracht is LAAG.
7. Behandelrespons. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (pooling nauwelijks verantwoord, grote klinische heterogeniteit in combinatie met gering aantal studies); de bewijskracht is REDELJK.
8. Lokale bijwerkingen. De bewijskracht is verlaagd met 1 niveau vanwege inconsistentie (grote en onverklaarbare heterogeniteit in resultaten tussen de individuele RCT's), en met 1 niveau vanwege imprecisie (pooling nauwelijks verantwoord, grote klinische heterogeniteit in combinatie met gering aantal studies); de bewijskracht is LAAG.
9. Systemische bijwerkingen. Gastrointestinale bijwerkingen: de bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (pooling nauwelijks verantwoord, grote klinische heterogeniteit in combinatie met gering aantal studies; effectschatters overlappen met MCID); de bewijskracht is LAAG. Andere systemische bijwerkingen: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (enige RCT betreft de niet in Nederland geregistreerde NSAID loxoprofen) en 2 niveaus vanwege ernstige imprecisie (uitkomstmaat wordt in slechts een RCT gerapporteerd); de bewijskracht is ZEER LAAG.
10. Ernstige bijwerkingen. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (slechts enkele RCT's rapporteren deze uitkomstmaat) en 2 niveaus vanwege ernstige imprecisie (zeer gering aantal events); de bewijskracht is ZEER LAAG.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

1. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van orale behandeling met **paracetamol** in vergelijking met placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup of knie?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van orale behandeling met **NSAID's** in vergelijking met placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan heup of knie?
3. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van orale behandeling met **antidepressiva** (tricyclische antidepressiva, specifieke serotonine-heropnameremmers en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers) in vergelijking met placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van

artrose aan heup of knie?

4. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van behandeling met **dermale NSAID's** in vergelijking met orale NSAID's of placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan de knie?

Tramadol is buiten beschouwing gelaten, omdat de werkgroep geen nieuwe evidence verwachtte die aanleiding zou kunnen zijn om het beleid ten aanzien van opiaten bij artrose aan heup of knie te wijzigen. Behandeling van heupartrose met dermale NSAID's lijkt vanwege het dieperliggende gewricht weinig zinvol (alhoewel trials ontbreken), en daarom is de literatuuranalyse voor dermale NSAID's beperkt tot behandeling van klachten als gevolg van knieartrose.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiëntgerapporteerd gewrichtspijn (NRS, VAS; pijnschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC kneescore, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (op basis van patiënt gerapporteerde uitkomstmaten) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, fysiek functioneren en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

Op basis van een analyse van de minimaal klinisch relevante verschillen (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose') heeft de werkgroep besloten een MCID (minimal clinically important difference) te hanteren van 0,37 SD (standaarddeviaties) voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, overeenkomend met 7 tot 8 punten op een 0-100 meetschaal. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Bij aanvang van de richtlijnontwikkeling is een oriënterende zoekactie uitgevoerd naar systematische reviews en richtlijnen met betrekking tot conservatieve behandeling van artrose aan heup of knie (zie werkwijze onder het tabblad verantwoording). Deze oriënterende zoekactie leverde een valide richtlijn op van The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014). In de voorbereidingsfase kwam de herziene NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten (NHG 2016) beschikbaar. De NHG-standaard Niet-traumatische knieklachten (NHG 2016) beperkt zich tot artrose van de knie terwijl in de NICE-richtlijn Osteoarthritis (NICE 2014) verschillende vormen van artrose worden besproken, waaronder ook artrose van de heup. Deze richtlijnen zijn gekozen als

uitgangspunt, en de literatuuranalyses zijn gebaseerd op zoekacties die aansluiten op genoemde richtlijnen. Opiaten zijn buiten beschouwing gelaten, omdat de werkgroep geen nieuwe evidence verwachtte die aanleiding zou kunnen zijn om het beleid ten aanzien van opiaten bij artrose aan heup of knie te wijzigen.

Vanwege de twee patiëntgroepen, patiënten met knieartrose en patiënten met heupartrose, het grote aantal behandelopties en nog groter aantal mogelijke vergelijkingen, heeft de werkgroep besloten om twee specifieke vergelijkingen voor een uitgebreide literatuuranalyse te prioriteren (vanwege het belang van recente onderzoeksresultaten), en de overige relevante behandelopties/ vergelijkingen te analyseren op basis van de meest recente relevante en valide systematische review(s). Bij de geprioriteerde vergelijkingen zijn ook aanvullende RCT's meegenomen in de literatuuranalyse (evidence synthese). De geprioriteerde behandelopties/ vergelijkingen zijn (i) antidepressiva (tricyclische antidepressiva, specifieke serotonine-heropnameremmers en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers) versus placebo bij artrose aan knie of heup (zoekvraag-3), en (ii) dermale NSAID's versus orale NSAID's of placebo bij artrose aan de knie (zoekvraag-4).

Zoekvraag-1 gecombineerd met zoekvraag-2 (paracetamol en NSAID's in vergelijking met placebo) bij knie- of heupartrose. De zoekactie uitgevoerd op 11 augustus 2017 leverde 290 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 (mogelijke) systematische reviews voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 10 studies uitgesloten (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 systematische review definitief geselecteerd (da Costa 2017).

Zoekvraag-3 orale antidepressiva in vergelijking met placebo bij knie- of heupartrose.

De zoekactie uitgevoerd op 2 november 2017 leverde 93 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's; interventiegroep ontving antidepressiva als pijnbestrijding; de controlegroep ontving een placebo. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negen studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd (Wang 2015, 2017; Abou-Raya 2012). De geselecteerde studies betreffen knieartrose, er werden geen relevante studies gevonden voor heupartrose.

Zoekvraag-4 dermale NSAID's in vergelijking met orale NSAID's of placebo bij knieartrose. Voor de vergelijking met betrekking tot dermale NSAID's bij knieartrose leverde de zoekactie uitgevoerd op 2 november 2017 een recente Cochrane SR op van zeer goede kwaliteit (Derry 2016) die de literatuur dekt tot februari 2016. Analyse van het zoekresultaat vanaf februari 2016 leverde 40 hits op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 7 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 3 studies uitgesloten (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 4 studies (RCT's) definitief geselecteerd (Derry 2016; Mu 2016; Wadsworth 2016; Yataba 2017).

Overwegingen

De hoofdvraag luidt 'Wat is de optimale strategie voor medicamenteuze pijnstilling bij patiënten met artrose van heup of knie?', en om deze vraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse gedaan op basis van twee deelvragen die zich specifiek richtten op respectievelijk knieartrose en heupartrose. Omdat het overgrote deel van de onderzoeken (RCT's) is uitgevoerd bij patiënten met knieartrose is de onderbouwing (evidence) voor een pijnmedicatiestrategie bij symptomatische knieartrose beter dan bij heupartrose. De werkgroep constateert

dat meer onderzoek bij heupartrose gewenst is (zie Kennislacunes), maar is ook van mening dat er voldoende overeenkomsten (mechanistisch, symptomatisch) zijn tussen heup- en knieartrose om ook aanbevelingen te kunnen doen voor medicamenteuze pijnstilling bij patiënten met heupartrose.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Paracetamol versus placebo, NSAID's versus placebo en onderling. Met betrekking tot de cruciale uitkomstmaten, pijn en fysiek functioneren, kan uit de literatuuranalyse met hoge zekerheid (GRADE bewijskracht bij knieartrose: hoog) worden geconcludeerd dat paracetamol weliswaar pijn reduceert en fysiek functioneren verbetert, maar dat deze effecten van paracetamol ook in de maximaal toegestane dagdosering gering zijn in vergelijking met placebo, en een algemeen aanvaarde grens voor klinische relevantie niet overtreffen (bij een behandelduur tussen 1 en 26 weken; zie Samenvatting literatuur en Conclusies op het tabblad Onderbouwing). Er is ook hoge zekerheid dat NSAID's in de maximaal toegestane dagdosering wel in een klinisch relevante pijnreductie en verbetering van fysiek functioneren kunnen resulteren ten opzichte van placebobehandeling. De bewijskracht voor een klinisch relevante pijnreductie bij knieartrose is hoog voor etoricoxib (60 mg) en diclofenac (150 mg), en redelijk voor celecoxib (400 mg), naproxen (1000 mg) en ibuprofen (2400 mg). De bewijskracht voor een klinisch relevante verbetering in fysiek functioneren bij knieartrose is hoog voor diclofenac, redelijk voor etoricoxib, naproxen en ibuprofen, en laag voor celecoxib. De overall bewijskracht op de cruciale uitkomstmaten is daarmee het hoogst voor diclofenac (bij de maximale dagdosering van 150 mg). Op basis van gemiddeld effect bij de maximale dagdosering lijken diclofenac en etoricoxib effectiever dan celecoxib, naproxen en ibuprofen, maar harde conclusies lijken voorbarig omdat de betrouwbaarheidsintervallen overlappen en er nauwelijks directe (head-to-head) trials zijn uitgevoerd (zie Kennislacunes).

Antidepressiva versus placebo. Er is redelijke zekerheid dat de serotonine-noradrenaline-heropnameremmer (SNRI) duloxetine resulteert in een klinisch relevante pijnreductie bij patiënten met knieartrose (GRADE bewijskracht: redelijk), en mogelijk verbetert duloxetine ook het fysiek functioneren (GRADE bewijskracht: laag). De resultaten van een recente grote Chinese RCT (Uchio 2018; 354 patiënten met knieartrose gerandomiseerd naar placebo of duloxetine) verschenen na de zoekdatum in de huidige richtlijnmodule sluiten hier goed bij aan: behandeling met duloxetine resulteerde in een statistisch significant grotere pijnreductie dan behandeling met placebo, het gemiddelde verschil op de BPI pijnschaal (Brief Pain Inventory-Severity, gemiddelde pijn op schaal van 0 tot 10) na drie maanden behandeling bedroeg -0,77. Dit komt overeen met een klinisch relevante effectgrootte (Standardized Mean Difference) van -0,47, maar het betrouwbaarheidsinterval (95%BI= (-0,68; -0,25)) overlapt met de grens voor klinische relevantie; vergelijk met Figuur 5 in Samenvatting literatuur). De effecten van andere antidepressiva dan duloxetine (tricyclische antidepressiva, specifieke serotonine-heropnameremmers, andere serotonine-noradrenaline-heropnameremmers dan duloxetine) bij patiënten met knieartrose zijn onbekend, en er werden ook geen studies gevonden naar de effecten van antidepressiva bij patiënten met heupartrose. Een recente systematische review onderzoekt de effectiviteit van het tricyclische antidepressivum amitriptyline bij musculoskeletale pijn en includeert 7 RCT's (van den Driest 2017). Bij 2 RCT's wordt een positief effect van amitriptyline op pijn en functie waargenomen in vergelijking met pregabaline of placebo. Deze SR vindt echter geen relevante RCT's uitgevoerd bij patiënten met heup- of knieartrose. Verder onderzoek is nodig om de waarde van amitriptyline en andere antidepressiva bij patiënten met heup- of knieartrose te kunnen bepalen.

Dermale NSAID's versus placebo (drager) en orale NSAID's (alleen bij knie). Dermale NSAID's en placebo resulteren beide in een aanzienlijke pijnreductie ten opzichte van baseline waarbij de effectiviteit van de actieve interventie gering (statistisch significant) groter is dan die van placebo (dermale toepassing van alleen de drager). Er is hoge zekerheid (GRADE bewijskracht: hoog) dat dermale NSAID's (diclofenac, ketoprofen) niet in een klinisch relevante pijnreductie resulteren bij patiënten met knieartrose, in vergelijking met een dermale placebo. Daarnaast is er enig bewijs dat dermale NSAID's (diclofenac, ketoprofen) resulteren in een vergelijkbare pijnreductie als orale NSAID's (GRADE bewijskracht: laag), en dat het succes van behandeling (percentage patiënten met tenminste 50% reductie in pijn) vergelijkbaar is (GRADE bewijskracht: redelijk). Bij het bepalen van de positie van dermale NSAID's ten opzichte van orale NSAID's is van belang is dat het placebo-effect bij dermale toepassing van NSAID's aanzienlijk groter is dan bij oraal gebruik van NSAID's (zie Bannuru 2015; Zou 2016). Er is meer onderzoek nodig naar de optimale dosering en formulering van dermale NSAID's. In RCT's van goede kwaliteit en voldoende omvang moeten verschillende dermale NSAID's zowel onderling worden vergeleken als met orale NSAID's (zie Kennislacunes). Een recent verschenen meta-analyse (Zeng 2018) suggereert dat sommige preparaten (zoals diclofenac pleisters) wellicht een grotere effectiviteit bezitten en mogelijk wel een klinisch relevant effect geven in vergelijking met een dermale placebo (dermale toepassing van alleen de drager). In Nederland zijn op dit moment twee dermale NSAID's verkrijgbaar, dermaal diclofenac en dermaal ibuprofen, beide in de vorm van een gel.

Bijwerkingen

Paracetamol. Paracetamol is een relatief veilig medicament, met een beter veiligheidsprofiel dan bijvoorbeeld NSAID's. Toch brengen hogere doseringen dan aanbevolen het risico van zeer ernstige leverbeschadiging met zich mee, 6 gram kan al leverbeschadiging geven, na chronisch gebruik is bij 3 tot 4 gram per dag al leverschade gemeld (FK 2018). Klinische klachten en symptomen van leverbeschadiging worden doorgaans pas 2 dagen (max. 4 tot 6 dagen) na toediening waargenomen. Uit onderzoek van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM 2017) blijkt dat consumenten de risico's van pijnstillers zoals paracetamol onderschatten, de helft van de respondenten denkt meer paracetamol te kunnen slikken dan veilig voor hen is. Bij gebruik langer dan 3 maanden kan geneesmiddelfafhankelijke hoofdpijn ontstaan.

NSAID's. Celecoxib en etoricoxib zijn selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) remmers, de overige middelen worden als niet-selectieve NSAID's beschouwd. Gebruik van NSAID's kan gepaard gaan met een aantal, soms ernstige, bijwerkingen: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire complicaties, en nierfunctiestoornissen (FK 2018; EPHOR 2014; Trelle 2011; CNT 2013; Zweers 2014). Bij het voorschrijven van NSAID's moet rekening worden gehouden met individuele patiëntkarakteristieken (comorbiditeit, leeftijd) en mogelijke bijwerkingen, contra-indicaties en interacties van de NSAID's. Het veiligheidsprofiel van NSAID's varieert. Celecoxib heeft het minst ongunstige gastro-intestinale risicoprofiel, maar is gecontra-indiceerd bij arteriële trombo-embolische complicaties (myocardinfarct, CVA, perifere arteriële vaatlijden). Naproxen heeft een relatief gunstig cardiovasculair risicoprofiel, maar heeft een relatief hoog risico op gastro-intestinale complicaties. Etoricoxib en diclofenac zijn gecontra-indiceerd bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese. Naproxen heeft een bloedingsrisico vergelijkbaar met acetylsalicylzuur. Ibuprofen heeft een interactie met acetylsalicylzuur. Voor verdere informatie wordt de lezer verwezen naar het Farmacotherapeutisch kompas (FK 2018; EPHOR 2014) en de NHG-Standaard Pijn (NHG 2018), officiële productinformatie (Summary of Product Characteristics, SmPC) van de betreffende geneesmiddelen is te raadplegen via <http://www.cbg-meb.nl>. Indien een niet-selectief NSAID wordt voorgeschreven, is een maagbeschermer geïndiceerd bij alle patiënten van 70 jaar of ouder, alsmede bij patiënten met een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis (ongeacht de leeftijd).

Daarnaast is maagbescherming met een protonpompremmer (PPI) geïndiceerd bij 2 of meer van de volgende risicofactoren: leeftijd tussen 60 en 70 jaar; ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes; hoge dosering van een niet-selectief NSAID; gebruik van comedicaatie met een hoger risico op maagcomplicaties. Voor verdere informatie wordt de lezer verwezen naar de NHG-Standaard Maagklachten (NHG 2013; zie ook Tsoi 2014).

Dermale NSAID's. De veiligheid van dermale NSAID's is matig onderzocht, maar er zijn aanwijzingen dat dermale NSAID's een lager risico hebben op gastro-intestinale en systemische bijwerkingen dan orale NSAID's (GRADE bewijskracht: zeer laag tot laag). Dermale NSAID's hebben een hoger risico op lokale bijwerkingen, maar die zijn doorgaans mild en van voorbijgaande aard. In de eerder genoemde recente meta-analyse (Zeng 2018) zijn bovendien nadelige effecten van deze interventies uitgebreid bestudeerd, waarbij tevens gebruik werd gemaakt van observationele gegevens van meer dan 200.000 patiënten. Met uitzondering van topicale salicylzuur (acetylsalicylzuur verschilt van de andere NSAID's omdat het COX-1 en COX-2 irreversibel remt) werden voor de dermale producten geen serieuze renale of gastrointestinale bijwerkingen gezien. Een beter veiligheidsprofiel van dermale NSAID's ten opzichte van orale NSAID's is ook te verwachten op basis van de geringere systemische absorptie: de maximale concentratie NSAID in bloedplasma is bij dermale toepassing van een NSAID in het algemeen minder dan 15% van de concentratie die wordt bereikt bij oraal gebruik van een equivalente dosis van dezelfde NSAID (Heyneman 2000).

Antidepressiva (duloxetine). Uit de literatuuranalyse komt naar voren dat gebruik van duloxetine gepaard kan gaan met een aantal bijwerkingen zoals misselijkheid, constipatie, droge mond, diarree, vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid en slapeloosheid. Misselijkheid, droge mond, slaperigheid en hoofdpijn komen zeer vaak voor (FK 2018).

Voor alle pijnmedicatie geldt dat het belangrijk is om patiënten te informeren over een juiste toepassing van de pijnmedicatie en goed voor te lichten over (het risico op) bijwerkingen en het belang om de maximale dagdosis niet te overschrijden, rekening houdend met eventuele zelfmedicatie met vrij verkrijgbare pijnstillers. Voor een effectief en veilig gebruik van pijnmedicatie bij artrose is begeleiding van de patiënt nodig door behandelaar en apotheker. Patiënten met artrose gebruiken naast pijnmedicatie veelal ook medicatie voor andere aandoeningen, en daarom dient er aandacht te zijn voor o.a. polyfarmacie, (angst voor) bijwerkingen, praktische gebruiksproblemen zoals het openen van verpakkingen, tijdcongruente inname van pijnmedicatie, therapietrouw, en goede overdracht van medicatiegegevens.

Monotherapie en combinatietherapie. Bij het ontstaan van pijn bij artrose aan heup of knie zijn zowel nociceptieve als non-nociceptieve mechanismen betrokken, inclusief neuropathische en centrale mechanismen. Paracetamol grijpt in op (deels) andere pijnmechanismen dan NSAID's en duloxetine. Een optimale behandeling, met name van ernstige pijn bij heup- of knieartrose, vereist daarom mogelijk combinatietherapie (van Laar 2012). Zo is monotherapie met paracetamol weinig effectief, maar zou paracetamol mogelijk van toegevoegde waarde kunnen zijn als onderdeel van een combinatietherapie. Overtuigende evidence voor een meerwaarde van combinaties van paracetamol met NSAID's ontbreekt echter. Doherty (2011) randomiseerde patiënten met symptomatische knieartrose (892 personen met gemiddelde leeftijd 61 jaar) naar driemaal daags ibuprofen (400 mg), paracetamol (1000 mg), een combinatietablet van ibuprofen/paracetamol (200/500 mg), of een combinatietablet ibuprofen/paracetamol (400/1000 mg). Geen van beide combinatietabletten bleek superieur ten opzichte van monotherapie met ibuprofen, terwijl er wel duidelijke aanwijzingen waren voor meer bijwerkingen bij gebruik van de combinatietabletten. In een retrospectieve cohortstudie (Rahme 2008) bij personen van 65 jaar of ouder bleek het risico op ziekenhuisopname vanwege gastro-intestinale bijwerkingen

tweemaal hoger bij gebruik van paracetamol in combinatie met een NSAID (en maagbeschermer) dan bij monotherapie met paracetamol of een NSAID (en maagbeschermer). Ondanks dat combinatietherapie vaak wordt toegepast in de klinische praktijk is er vooralsnog onvoldoende onderbouwing voor en is meer onderzoek nodig (Thybo 2017). De werkgroep is daarom van mening dat de voorkeur uitgaat naar monotherapie en dat combinaties van paracetamol met NSAID's vooralsnog niet kunnen worden aanbevolen.

Effecten en bijwerkingen in bepaalde subgroepen

NSAID's dienen bij kwetsbare ouderen met grote terughoudendheid te worden toegepast vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen (EPHOR 2014; Verenso 2016). Ook hier geldt het advies om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke effectieve dosering voor te schrijven. Indien een NSAID geïndiceerd is bij kwetsbare ouderen, is het van extra groot belang om het gastro-intestinale en cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt mee te nemen in de overweging. Bijwerkingen dienen te worden gemonitord. Indien een niet-selectief NSAID wordt voorgeschreven, is bij kwetsbare ouderen altijd een maagbeschermer geïndiceerd. Minder terughoudendheid is nodig bij gebruik van dermale NSAID's die minder bijwerkingen geven mits de huid intact is, belangrijk is dat de behandelaar alert blijft op ongewenste veranderingen in nier- en hartfunctie en bloeddruk. Voor verdere informatie wordt de lezer verwezen naar de Multidisciplinaire richtlijn pijn bij kwetsbare ouderen (Verenso 2016) en de NHG-Standaard Maagklachten (NHG 2013).

In theorie zou de aanwezigheid van neuropathische of centrale pijnmechanismes de medicatiekeuze kunnen beïnvloeden. Hierover zijn momenteel nog geen studies voorhanden, en hebben we bovendien een op het spreekuur haalbare manier nodig om deze mechanismes te herkennen (zie Kennislacunes)

Invloed van dosering en wijze van toediening

Belangrijk is om vanwege de mogelijke (ernstige) bijwerkingen van NSAID's bij de dosering te streven naar de laagst mogelijke effectieve dosering en het gebruik zo kort mogelijk te houden. Hierbij moet een afweging worden gemaakt tussen de voor- en nadelen van een hogere dosering: grotere effectiviteit maar ook meer (kans op) bijwerkingen. Als leidraad voor de duur van de behandeling bij een tijdelijke verergering van de klachten stelt de werkgroep een periode van vijf tot tien dagen voor omdat deze opvlamming in de meerderheid van de gevallen weer onder controle is na een dergelijke periode (Bierma-Zeinstra 2017). Met betrekking tot de eventuele voordelen van continu gedoseerde NSAID's in vergelijking met gebruik naar behoefte ('on demand') concludeert de NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten (NHG 2016) dat er zeer veel onzekerheid is over een voordeel van continu gebruik van NSAID's boven gebruik van NSAID's on demand, zowel wat betreft effectiviteit als wat betreft veiligheid. De huidige werkgroep onderschrijft deze conclusie. Gezien de mogelijke bijwerkingen van NSAID's dient het voorschrijven van NSAID's bij voorkeur te worden beperkt tot situaties waarin tijdelijke verergering van de knieartrose optreedt, en waarin paracetamol of dermale NSAID's niet voldoende zijn voor het onderdrukken van de pijn.

Waarden en voorkeuren van de patiënt

De meerderheid van patiënten met artrose geeft aan dat pijn hun grootste probleem is, en veel patiënten hebben chronische pijn (NICE 2014). Afhankelijk van de pijnintensiteit kan pijn een grote invloed hebben op ADL activiteiten, mobiliteit en participatie en algehele kwaliteit van leven. De meeste patiënten prefereren NSAID's boven paracetamol, maar blijven desondanks vaak paracetamol slikken (Pincus 2000). Uit de focusgroepbijeenkomsten komt naar voren dat alle deelnemers pijnmedicatie en ontstekingsremmers hebben gehad, en dat de meesten dit nog steeds slikken (zie Samenvatting focusgroepen onder aanverwant). De

medicatie is voorgeschreven door de huisarts, orthopeed, reumatoloog of door pijnpoli. Er wordt veel paracetamol gebruikt (1000 mg), eventueel in combinatie met diclofenac, ibuprofen, tramadol, opradol (niet verkrijgbaar op de Nederlandse markt) of morfine. Ook smeert een enkele deelnemer diclofenac en ibuprofen op de gewrichten. De pijnmedicatie vermindert de pijn, maar neemt de pijn niet weg. Bovendien hebben sommige deelnemers nare bijwerkingen zoals concentratieproblemen en duizeligheid. Het inzetten van pijnmedicatie en/of antidepressiva vergt een goede afweging tussen de mogelijke voordelen en de te verwachten bijwerkingen. Dit zal voor iedere patiënt anders uitpakken. Waar de ene patiënt bepaalde bijwerkingen over heeft voor een mogelijk gunstig effect vindt een ander de bijwerkingen erger dan de kwaal. Goede voorlichting en de mogelijkheid om als zorgverlener en patiënt hier samen over te kunnen beslissen is heel belangrijk. Ook reële verwachtingen (bijvoorbeeld kan de pijn verdwijnen of enkel verminderen) is belangrijk voor patiënten. Tenslotte is het belangrijk is om de patiënt voor te lichten over het belang om pijnmedicatie op regelmatige momenten in te nemen zodat een gelijkmatige bloedspiegel ontstaat en de pijnstilling gedurende de dag optimaal is.

Aanvaardbaarheid overige stakeholders, kosten, haalbaarheid

De aanvaardbaarheid van de interventies (stapsgewijze medicamenteuze pijnbehandeling) bij zorgverleners en andere stakeholders vormt naar inschatting van de werkgroep geen probleem. De aanbeveling sluit breed aan bij de huidige medische praktijk en lijkt haalbaar. De kosten van de pijnmedicatie zijn laag, aan gebruik van dermale NSAID's en de comedatie met een maagbeschermer zijn enigszins hogere kosten verbonden maar dit zou implementatie van de aanbeveling niet in de weg moeten staan. Wel is bij de inzet van de pijnmedicatie belangrijk dat vergoeding door de zorgverzekeraar (of het ontbreken daarvan) incidenteel een rol kan spelen bij de therapietrouw, bijvoorbeeld maagbeschermers worden niet vergoed bij korter dan zes maanden gebruik.

Overige pijnmedicatie: opiaten

Tramadol. In de systematische literatuuranalyse is tramadol buiten beschouwing gelaten omdat de werkgroep geen nieuwe evidence verwachtte die aanleiding zou kunnen zijn om het beleid ten aanzien van opiaten bij artrose aan heup of knie te wijzigen. Het zwakwerkende opioïd tramadol kan worden overwogen als paracetamol of NSAID onvoldoende effect hebben. De meta-analyse van Cepeda (2007) concludeerde dat (op grond van 11 RCT's) tramadol of tramadol/paracetamol preparaten weliswaar effecten lieten zien op pijn en functie, maar dat deze effecten nauwelijks klinisch relevant waren. Daarnaast stopte een op de acht patiënten in de RCT's met tramadol vanwege bijwerkingen. Frequentie bijwerkingen zijn: duizeligheid, misselijkheid, braken, hoofdpijn, droge mond, obstipatie, zweten, vermoeidheid en slaperigheid. Belangrijk is om bij signalen van obstipatieklachten direct te starten met een laxans. Bij start van de behandeling beïnvloedt tramadol sterk de rijvaardigheid. Na twee weken stabiel dagelijks gebruik is tramadol veilig. Bij chronisch gebruik is er een risico op afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen bij staken van tramadol. Opioïden worden door kwetsbare ouderen vaak minder goed verdragen en voor tramadol is slechts een beperkte plaats: tramadol wordt alleen geadviseerd bij ouderen met matige chronische pijn waarbij paracetamol onvoldoende pijnstilling geeft en NSAID's ongeschikt zijn (Verenso 2016; EPHOR 2011). Het is hierbij belangrijk om tramadol langzaam te titreren om de kans op bijwerkingen te verminderen.

Non-tramadol opiaten. Bij meer dan helft van de patiënten waarbij in de huisartspraktijk een sterkwerkend opioïd wordt voorgeschreven betreft het patiënten met klachten van het bewegingsapparaat. Een recent rapport van het NIVEL (NIVEL 2016) zag hierin tevens een stijging gedurende de periode van 2005 tot en met 2015; het betrof vooral de oudere patiënten (> 76 jaar), en het product oxycodon. Toch is er voor artrose op

grond van de evidence vrijwel geen plaats voor deze sterkwerkende opiaten. Een recente Cochrane meta-analyse (da Costa 2014) op grond van 22 studies liet slechts een geringe en geen klinisch relevante meerwaarde zien ten opzichte van placebo (effectgrootte van 0,28 voor pijn, en 0,26 voor functie), terwijl er wel aanzienlijke bijwerkingen waren (een op de 20 viel uit in de RCT's vanwege bijwerkingen van deze sterkwerkende opiaten). Ophogen van dosis leek geen grotere effecten te bewerkstelligen, en langere termijn gebruik verminderde zelfs de effecten. In een recente pragmatische treat-to-target RCT (Krebs 2018) vergeleek men over een periode van 12 maanden sterkwerkende opiaten (morphine, oxycodon, of hydrocodon/ paracetamol) met niet-opiaten (paracetamol of orale NSAID's) in patiënten met chronische rugpijn of pijn als gevolg van knie- of heupartrose. Men zag in deze studie significant betere effecten op pijn van de non-opiaten, en significante meer bijwerkingen van de opiaten. Al met al beperken de bijwerkingen, de geringe effecten, en het risico op verslaving het gebruik van deze opiaten bij artrose patiënten.

Rationale

Paracetamol heeft een gering effect op pijn en fysiek functioneren ten opzichte van placebo maar ten opzichte van geen behandeling zou het effect van paracetamol vrijwel zeker klinisch relevant zijn. De kosten zijn laag, en gebruik van paracetamol is relatief veilig, zeker in vergelijking met orale NSAID's. Dermale NSAID's hebben bij knieartrose mogelijk een vergelijkbare effectiviteit als orale NSAID's maar met een (veel) kleiner risico op ernstige bijwerkingen. Het niet onaanzienlijke placebo-effect van orale en (met name) dermale pijnmedicatie kan in het voordeel van de patiënt uitvallen. Orale NSAID's resulteren in een aanzienlijke, klinisch relevante, pijnreductie en verbetering van fysiek functioneren maar kunnen ernstige bijwerkingen met zich meebrengen. Wanneer bij patiënten met heup- of knieartrose NSAID's onvoldoende pijnstilling of functieverbetering geven of wanneer NSAID's gecontra-indiceerd zijn, kan overwogen worden om tramadol voor te schrijven. Vanwege bijwerkingen, de geringe effecten en het risico op verslaving is er vrijwel geen plaats voor sterkwerkende opiaten bij de behandeling van patiënten met knie- of heupartrose. Terughoudendheid bij het voorschrijven van (orale) NSAID's en opiaten (inclusief tramadol) bij kwetsbare oudere patiënten is noodzakelijk vanwege een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen. Duloxetine kan leiden tot een klinisch relevante pijnreductie maar is primair een antidepressivum, en kent ook veel bijwerkingen. Bij patiënten met ernstige symptomen van heup- of knieartrose die refractair zijn voor reguliere pijnmedicatie kan een proefbehandeling met duloxetine worden overwogen. Verwijs de patiënt met ernstige en chronische pijn van heup- of knieartrose bij onvoldoende resultaat van de behandeling naar een pijnbehandelcentrum met specifieke expertise op het gebied van de behandeling van mensen met chronische pijnklachten van het bewegingsapparaat (: conservatieve en invasieve behandelopties; zie NHG-Standaard Pijn, NHG 2018). Pijnmedicatie is slechts een van de onderdelen van het behandelplan voor patiënten met artrose aan heup- of knie: gezond bewegen, oefentherapie en gewichtsverlies bij overgewicht moeten de basis vormen van het behandelplan.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Age & Ageing*. 2012;41(5):646-52. PMID 22743149
- Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial (ISRCTN53366886). *BMC Musculoskelet Disord*. 2005 Aug 8;6:44. PubMed PMID: 16086839.
- Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, et al. Effectiveness and Implications of Alternative Placebo Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Osteoarthritis Trials. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 1;163(5):365-72. doi: 10.7326/M15-0623. Review. PubMed PMID: 26215539.
- Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000. PubMed PMID: 21174485.
- Bierma-Zeinstra SMA, Brew J, Stoner K, et al. A new lipid formulation of low dose ibuprofen shows non-inferiority to high dose standard ibuprofen: the FLARE study (flaring arthralgia relief evaluation in episodic flaring knee pain) - a randomised double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 ;25(12):1942-1951. doi: 10.1016/j.joca.2017.09.002. Epub 2017 Sep 9. PubMed PMID: 28899844.
- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):543-55. Review. PubMed PMID: 17343302.
- Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Practice*. 2011;11(1):33-41. PMID 20602715.
- Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009;146(3):253-60. PMID 19625125.
- CNT (2013). Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30. PubMed PMID: 23726390.
- Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, et al. multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 ;52(7):1303-12. doi: 10.1093/rheumatology/ket133. Epub 2013 Mar 28. PubMed PMID: 23542612.
- da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 17;(9):CD003115. doi: 10.1002/14651858.CD003115.pub4. Review. PubMed PMID: 25229835.
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0. PubMed PMID: 28699595.
- Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3. Review. PubMed PMID: 27103611.
- Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011 ;70(9):1534-41. doi: 10.1136/ard.2011.154047. PubMed PMID: 21804100.
- Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. *Studies in Humans and Experimental Models*. *Front Mol Neurosci*. 2017 Nov 3;10:349. doi: 10.3389/fnmol.2017.00349. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29163027.
- EPHOR (2011). A.L. van Ojik, P.A.F. Jansen, J.R.B.J. Brouwers, et al. Opioiden (Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas) (versie 4.0; 10/08/2011). Link: <http://www.ephor.nl/media/1072/opio%C3%AFden-compleet-aug-2011.pdf> (geraadpleegd 11-06-2018).
- EPHOR (2014). I. Oldenkamp, J.R.B.J. Brouwers, G. van Valkenhoef, et al. NSAID's (Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas) (herziene versie 2.1; 28/01/2014). Link: http://www.ephor.nl/media/1062/nsaid_rapport_herziene_versie_280114bde0.pdf (geraadpleegd 25-05-2018).
- FK 2018. Farmacotherapeutisch Kompas. Link: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl> (geraadpleegd op 25-05-2018).
- Frakes EP, Risser RC, Ball TD, et al. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee

- pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 Dec;27(12):2361-72. doi: 10.1185/03007995.2011.633502. Epub 2011 Nov 9. Erratum in: *Curr Med Res Opin.* 2012 May;28(5):822. PubMed PMID: 22017192.
- French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 ;47(1):1-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.008. Epub 2017 Feb 20. Review. PubMed PMID: 28320529.
- Grace D, Rogers J, Skeith K, et al. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1999 ;26(12):2659-63. PubMed PMID: 10606379.
- Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs.* 2000 ;60(3):555-74. Review. PubMed PMID: 11030467.
- IVM (2017). Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. Consumenten onderschat risico's pijnstillers (7 november 2017). Link: <https://www.medicijngebruik.nl/ivm/ivm-in-de-pers> (geraadpleegd 25 mei 2018).
- Kneer W, Rother M, Mazgareanu S, et al. European IDEA-033 study group. A 12-week randomized study of topical therapy with three dosages of ketoprofen in Transfersome® gel (IDEA-033) compared with the ketoprofen-free vehicle (TDT 064), in patients with osteoarthritis of the knee. *J Pain Res.* 2013 Oct 25;6:743-53. doi: 10.2147/JPR.S51054. eCollection 2013. PubMed PMID: 24187510.
- Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):872-882. doi: 10.1001/jama.2018.0899. PubMed PMID: 29509867.
- Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain.* 2014 ;18(10):1367-75. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.499.x. Epub 2014 Apr 3. Review. PubMed PMID: 24700605.
- Mu R, Bao CD, Chen ZW, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan;35(1):165-73. doi: 10.1007/s10067-014-2701-4. Epub 2014 Jun 14. PubMed PMID: 24924603.
- NHG (2013). NHG-Standaard Maagklachten (derde herziening). Link: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten> (geraadpleegd 1 juni 2018).
- NHG (2016). NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten (M107). Link: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-niet-traumatische-knieklachten> (geraadpleegd 18 februari 2018).
- NHG (2018). NHG-Standaard Pijn (actualisering juni 2018). Link: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn> (geraadpleegd 13 juli 2018).
- NICE (2014). Osteoarthritis: care and management in adults. Clinical guideline CG177. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (geraadpleegd op 18 februari 2018).
- NIVEL 2016. Weesie, Y., Dijk, L. van, Nielen, M., Flinterman, L., Hek, K. Voorschrijven van opioïden in de huisartsenpraktijk. Link: https://www.nivel.nl/pdf/Rapport_voorschrijven_opioïden.pdf? (geraadpleegd 10 juli 2018)
- Pham T, Van Der Heijde D, Lasserre M, et al. ; OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol.* 2003 ;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.
- Pincus T, Swearingen C, Cummins P, et al. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000 ;27(4):1020-7. PubMed PMID: 10782831.
- Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2008 ;103(4):872-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01811.x. Epub 2008 Mar 26. PubMed PMID: 18371130.
- Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2004 Oct 11;164(18):2017-23. PubMed PMID: 15477437.
- Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol.* 2013 ;40(10):1742-8. doi: 10.3899/jrheum.130192. Epub 2013 Sep 1. PubMed PMID: 23996292.
- Rother M, Lavins BJ, Kneer W, et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral

- celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 ;66(9):1178-83. Epub 2007 Mar 15. PubMed PMID: 17363401.
- Scott WA. The relief of pain with an antidepressant in arthritis. *Practitioner.* 1969 ;202(212):802-7. PubMed PMID: 4894317.
- Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain.* 2009 ;143(3):238-45. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008. Epub 2009 Apr 19. PubMed PMID: 19380203.
- Thybo KH, Hägi-Pedersen D, Wetterslev J, et al. PANSaid - PARacetamol and NSAID in combination: study protocol for a randomised trial. *Trials.* 2017 Jan 10;18(1):11. doi: 10.1186/s13063-016-1749-7. PubMed PMID: 28069072.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086. Review. PubMed PMID: 21224324.
- Tsoi K, Eimermann VM, Borgsteede SD (2014). Preventieve medicatie ter voorkoming van gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van NSAIDs en acetylsalicylzuur. Commentaar op de NHG-Standaard Maagklachten. *Pharmaceutisch Weekblad Wetenschappelijk Platform.* 2014;8:a1411. Link: <https://www.pw.nl/archief/wp/2014wp02/a1411> (geraadpleegd op 1 juni 2018).
- Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2004 ;31(10):2002-12. PubMed PMID: 15468367.
- Uchio Y, Enomoto H, Alev L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *J Pain Res.* 2018 Apr 18;11:809-821. doi: 10.2147/JPR.S164128. eCollection 2018. PubMed PMID: 29713194.
- van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SMA, Bindels PJE, et al. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Fam Pract.* 2017 Apr 1;34(2):138-146. doi: 10.1093/fampra/cmw134. Review. PubMed PMID: 28334783.
- van Laar M, Pergolizzi JV Jr, Mellinghoff HU, et al. Pain treatment in arthritis-related pain: beyond NSAIDs. *Open Rheumatol J.* 2012;6:320-30. doi: 10.2174/1874312901206010320. Epub 2012 Dec 13. PubMed PMID: 23264838.
- Verenso (2016). Multidisciplinaire Richtlijn Pijn, Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Utrecht: Verenso 2011 (met herziene tekst 2016). Link: <https://www.verenso.nl/kwaliteit-en-richtlijnen/richtlijnen/database/pijn> (geraadpleegd 25-05-2018).
- Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):241-50. doi: 10.1185/03007995.2015.1113400. Epub 2015 Nov 17. PubMed PMID: 26506138.
- Wang G, Bi L, Li X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017;25(6):832-8. PMID 28043937.
- Wang ZY, Shi SY, Li SJ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Medicine.* 2015;16(7):1373-85. PMID 26176791.
- Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, et al. The efficacy and safety of S-flurbiprofen plaster in the treatment of knee osteoarthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Pain Res.* 2017 Apr 11;10:867-880. doi: 10.2147/JPR.S131779. eCollection 2017. PubMed PMID: 28442928.
- Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, et al. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2011 ;70(1):60-7. doi: 10.1136/ard.2010.131904. Epub 2010 Sep 9. Review. PubMed PMID: 20829200.
- Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med.* 2018 ;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7. Review. PubMed PMID: 29436380.
- Zhang Y, Nevitt M, Niu J, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011 ;63(3):691-9. doi: 10.1002/art.30148. PubMed PMID: 21360498.
- Zou K, Wong J, Abdullah N, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2016 ;75(11):1964-1970. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208387. Epub 2016 Feb 16. PubMed PMID: 26882927.
- Zweers P, van Hunsel F (2014). Ook bij lage dosis nsaid's ernstige reacties mogelijk. *Pharm weekbl* 17 oktober

2014;14942. Link: https://databankws.lareb.nl/Downloads/2014_4_lage_dosis_nsaid_PW.pdf (geraadpleegd 25-05-2018).

Intra-articulaire injecties met corticosteroïden of bloedplaatjes bij artrose aan heup of knie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van intra-articulaire injecties bij behandeling van artrose van heup of knie?

Deelvragen

1. Wat is de waarde van intra-articulaire corticosteroïdinjecties bij behandeling van artrose van de knie?
2. Wat is de waarde van intra-articulaire corticosteroïdinjecties bij behandeling van artrose van de heup?
3. Wat is de waarde van intra-articulaire bloedplaatjesinjecties bij de behandeling van artrose van de knie?
4. Wat is de waarde van intra-articulaire bloedplaatjesinjecties bij de behandeling van artrose van de heup?

Aanbeveling

Intra-articulaire corticosteroïdinjecties bij knie- en heupartrose

Overweeg intra-articulaire corticosteroïdinjecties voor tijdelijke pijnvermindering bij volwassen personen met symptomatische knie- of heupartrose indien reguliere orale of dermale pijnmedicatie (zie module Pijnmedicatie) niet wenselijk, gecontra-indiceerd of onvoldoende effectief is. De patiënt met veel pijn zal de meeste baat hebben van de intra-articulaire corticosteroïdinjectie.

Let hierbij op de volgende aspecten:

- Beperk het aantal herhaalde intra-articulaire corticosteroïdinjecties tot het hoogstnoodzakelijke en tot maximaal één injectie in de drie maanden.
- Informeer de patiënt over het risico (ongeveer 1/10.000) op een septische gewrichtsinfectie (artritis) en het mogelijke nadelige effect van de corticosteroïdinjectie op het kraakbeen.
- Intra-articulaire injecties in het heupgewricht kunnen alleen uitgevoerd worden onder röntgen- of echogeleiding.
- Houd rekening met contra-indicaties en interacties met andere geneesmiddelen.
- Wijs personen met insulineafhankelijke diabetes op het glucose-verhogende effect van corticosteroïdinjecties.

Geef geen intra-articulaire corticosteroïdinjecties bij patiënten die op de wachtlijst staan voor een gewrichtsvervangende operatie aan het bewuste gewricht.

Geef bij voorkeur geen intra-articulaire corticosteroïdinjecties in de zes maanden voorafgaande aan een gewrichtsvervangende operatie aan het bewuste gewricht.

Intra-articulaire bloedplaatjes (PRP) injecties bij knie- en heupartrose

Geef geen intra-articulaire bloedplaatjes (PRP) injecties bij volwassen personen met symptomatische knie- of heupartrose, tenzij in onderzoeksverband.

Inleiding

Intra-artculaire (IA) injecties met corticosteroïden bij patiënten met artrose horen al een geruime tijd tot het behandelingsarsenaal van de arts. Recent zijn intra-artculaire injecties met bloedplaatjes (autoloog bloedplaatjes rijk plasma) geïntroduceerd met een toename van deze therapie bij artrose als gevolg. De bewijskracht voor zowel de positieve als negatieve effecten (bijwerkingen) van deze IA therapieën is echter onduidelijk. Voor de behandeling met intra-artculaire injecties met hyaluronzuur heeft de NOV recentelijk een standpunt ingenomen (NOV 2013). Men kwam hierin tot de conclusie dat op basis van de stand van de wetenschap tot augustus 2013 voor hyaluronzuur injecties in het kniegewricht geen tot een beperkt positief effect kon worden aangetoond op vermindering van klachten bij de behandeling van artrose van de knie, en het effect op de lange termijn onbekend is. Daarnaast waren hyaluronzuur injecties in het kniegewricht bij artrose tot dan toe nog niet kosteneffectief gebleken. Op basis van het bovenstaande werden intraarticulaire hyaluronzuurinjecties niet aanbevolen als standaard primaire behandeling van artrose van de knie. Vanwege dit recente standpunt zal de waarde van hyaluronzuurinjecties bij behandeling van artrose aan heup of knie pas bij een volgende herziening van de richtlijnmodule opnieuw worden beoordeeld.

Conclusies

deelvraag 1: corticosteroïdinjecties in de knie

Laag GRADE	Intra-artculaire corticosteroïdinjecties zouden mogelijk op korte termijn kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met geen interventie of placebo. Dit effect lijkt af te nemen in de tijd, en na zes maanden is er geen verschil in pijnreductie tussen interventiegroep en controlegroep. <i>Bron (Jüni 2015)</i>
Laag GRADE	Intra-artculaire corticosteroïdinjecties zouden mogelijk op korte termijn kunnen resulteren in verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met geen interventie of placebo. Dit effect lijkt af te nemen in de tijd, en na zes maanden is er geen verschil in verbetering van fysiek functioneren tussen interventiegroep en controlegroep. <i>Bron (Jüni 2015)</i>
Laag GRADE	Intra-artculaire corticosteroïdinjecties lijken niet te resulteren in een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met geen interventie of placebo. <i>Bron (Jüni 2015)</i>

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van intra-artculaire corticosteroïdinjecties op het aantal patiënten met artrose van de knie dat adverse events (bijwerkingen en complicaties) ervaart, in vergelijking met geen interventie of placebo. <i>Bron (Jüni 2015)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van intra-artculaire corticosteroïdinjecties op withdrawal from trial vanwege adverse events bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met geen interventie of placebo. <i>Bron (Jüni 2015)</i>
------------------------	--

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van intra-artculaire corticosteroïdinjecties op het aantal patiënten met artrose van de knie dat ernstige adverse events ervaart, in vergelijking met geen interventie of placebo. <i>Bron (Jüni 2015)</i>
------------------------	--

deelvraag-2: corticosteroïdinjecties in de heup

Laag GRADE	Intra-artculaire corticosteroïdinjecties zouden mogelijk op korte termijn kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met (ernstige) artrose van de heup, in vergelijking met placebo. <i>Bron (McCabe 2016)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Intra-artculaire corticosteroïdinjecties zouden mogelijk kunnen resulteren in een hogere behandelrespons , gemeten op basis van de OARSI responder criteria acht weken na behandeling, bij patiënten met (ernstige) artrose van de heup, in vergelijking met placebo. <i>Bron (McCabe 2016)</i>
-------------------	---

Redelijk GRADE	Intra-artculaire corticosteroïdinjecties verbeteren waarschijnlijk op korte termijn (3-8 weken) fysiek functioneren bij patiënten met artrose van de heup, in vergelijking met placebo. <i>Bron (McCabe 2016)</i>
-----------------------	---

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van intra-artculaire corticosteroïdinjecties op het aantal patiënten met artrose van de heup dat (ernstige) adverse events ervaart, in vergelijking met geen interventie of placebo. <i>Bron (McCabe 2016)</i>
------------------------	--

deelvraag 3: bloedplaatjes (PRP) injecties in de knie

Laag GRADE	Intra-artculaire leukocytenarme bloedplaatjes (PRP) injecties zouden mogelijk kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met placebo, zowel op korte als langere termijn (een week tot 12 maanden). Een uitspraak over de effectiviteit van leukocytenrijk PRP is niet mogelijk. <i>Bronnen (Kanchanatawan 2016 (Patel 2013; Rayegani 2014); Smith 2016)</i>
------------------------------	--

Laag GRADE	Intra-artculaire leukocytenarme bloedplaatjes (PRP) injecties zouden mogelijk kunnen resulteren in verbeterd fysiek functioneren bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met placebo, zowel op korte als langere termijn (een week tot 12 maanden). Een uitspraak over de effectiviteit van leukocytenrijk PRP is niet mogelijk. <i>Bronnen (Kanchanatawan 2016 (Patel 2013; Rayegani 2014); Smith 2016)</i>
------------------------------	--

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van intra-artculaire bloedplaatjes (PRP) injecties op het aantal patiënten met artrose van de knie dat (ernstige) adverse events ervaart, in vergelijking met geen interventie of placebo. <i>Bronnen (Kanchanatawan 2016 (Patel 2013; Rayegani 2014); Smith 2016)</i>
-----------------------------------	---

Laag GRADE	Intra-artculaire leukocytenarme bloedplaatjes (PRP) injecties zouden mogelijk kunnen resulteren in verminderde gewrichtsstijfheid bij patiënten met artrose van de knie, in vergelijking met placebo, zowel op korte als langere termijn (een week tot 12 maanden). <i>Bronnen (Kanchanatawan 2016 (Patel 2013; Rayegani 2014); Smith 2016)</i>
------------------------------	--

deelvraag 4: bloedplaatjes (PRP) injecties in de heup

Geen GRADE	De waarde van bloedplaatjes (PRP) injecties bij het bestrijden van klachten als gevolg van artrose van de heup is onbekend. Er werd geen literatuur gevonden waarbij bloedplaatjes (PRP) injecties werden vergeleken met placebo bij patiënten met artrose van de heup. <i>Bronnen (niet van toepassing)</i>
------------------------------	---

Samenvatting literatuur

deelvraag 1: corticosteroïdinjecties in de knie

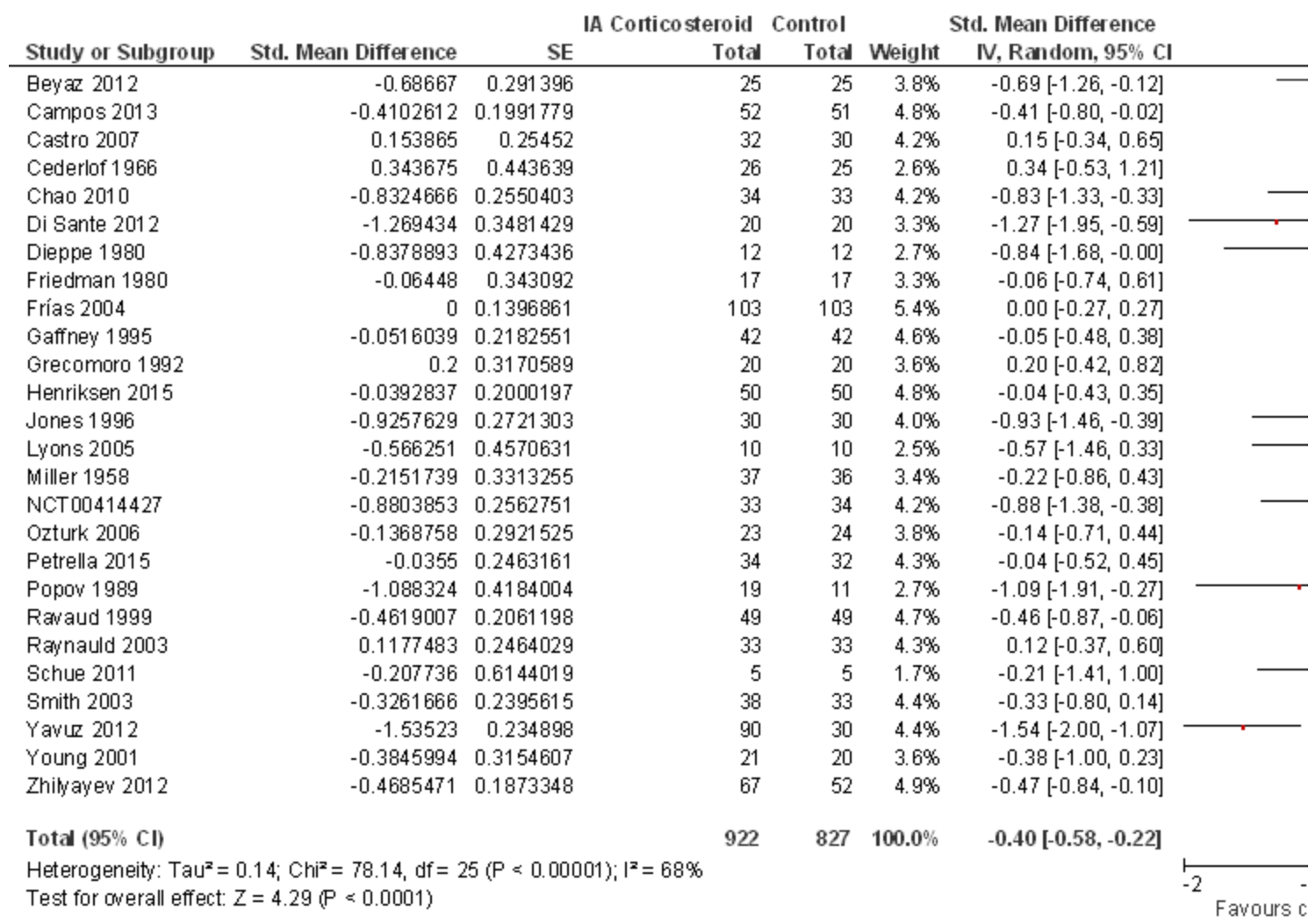
Beschrijving studies

De systematische literatuuranalyse van Jüni (2015) is van goede kwaliteit (zie Risk-of-biastabellen). Jüni (2015) voerde een search uit tot 3 februari 2015 en includeerde 27 studies (26 studies voor de hoofduitkomstmaten pijn en fysiek functioneren, één studie rapporteerde alleen veiligheidsdata van de injectie). Minstens 75% van de patiënten in de geïnccludeerde studies moest klinisch of radiologisch bewezen artrose hebben (om te differentiëren tussen reumatoïde artritis en artrose). De risk of bias van de studies was over het algemeen hoog of onduidelijk (geen adequate beschrijving van randomisatie en/of blinding, of het niet volgen van een intention-to-treat analyse). In tien studies werd een add-on therapie toegepast: zowel in de interventie als de controlegroep werd naast corticosteroïdinjecties of placebo/geen injecties een extra elektrotherapie, oefentherapie of intra-articulaire injectie met hylan GF-20 toegepast. Deze studies zijn in een sensitiviteitsanalyse geëxcludeerd. Twee studies waren cross-over studies met een wash-out periode van respectievelijk één en acht weken.

Resultaten

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Vier tot zes weken na de injectie (hoofdanalyse; 26 studies):



Figuur 1

Extra sensitiviteitsanalyse door exclusie van add-on studies (zie *Beschrijving studies*): na het excluseren van tien studies was het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD, standardized mean difference) -0,54 (95%BI van -0,80 tot -0,28; 16 studies gepoold), met een I^2 van 67% (heterogeniteit tussen de studies matig-hoog), in het voordeel van de corticosteroïdinjectie (statistische significant).

Een tot twee weken na de injectie (16 studies): het gepoold effect was SMD -0,48 (95%BI van -0,70 tot -0,27) in het voordeel van de corticosteroïdinjectie (statistisch significant), met een I^2 van 63% (heterogeniteit tussen de studies matig-hoog).

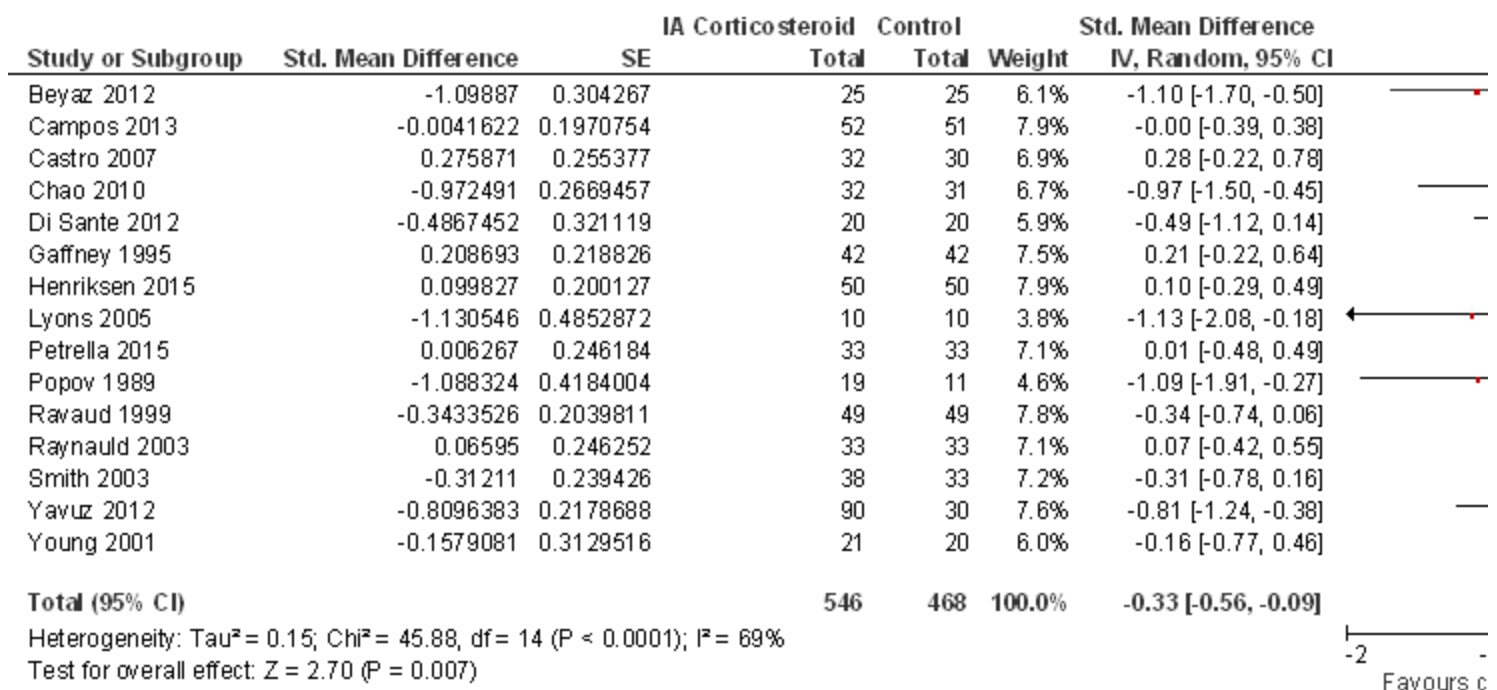
Zes maanden na de injectie (7 studies):

Zeven studies rapporteerden pijnuitkomsten na zes maanden: SMD -0,07 (95%BI van -0,25 tot 0,11) in het voordeel van de corticosteroïdinjectie (niet statistisch significant), met een I^2 van 0% (heterogeniteit tussen de studies laag).

In de Cochrane review (Jüni 2015) zijn ook uitkomsten te raadplegen drie maanden na de interventies, en de uitkomsten suggereren een trend in het afnemen van het effect over de tijd.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Vier tot zes weken na de injectie (15 studies):

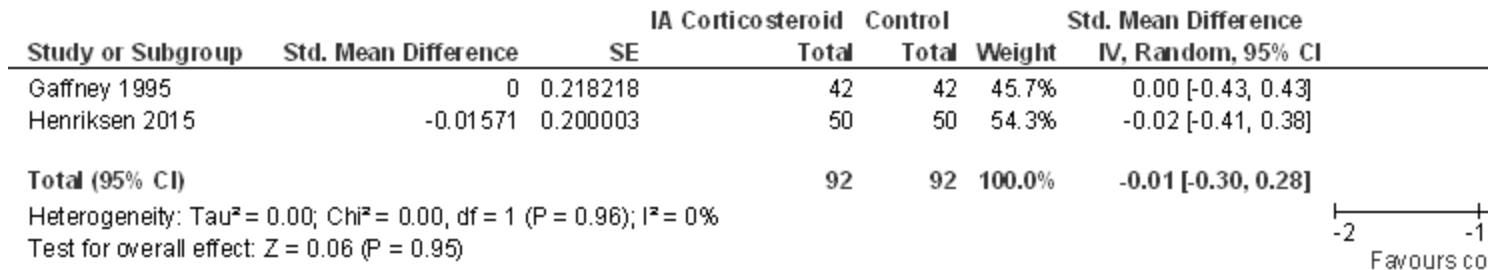


Figuur 2

Extra sensitiviteitsanalyse door exclusie van add-on studies (zie *Beschrijving studies*): na het excluseren van zeven studies was SMD -0,58 (95%BI van -0,99 tot -0,17; 8 studies gepoold), met een I^2 van 76% (heterogeniteit tussen de studies hoog), in het voordeel van de corticosteroïdinjectie (statistisch significant).

Zes maanden na de injectie: vier studies rapporteerden uitkomsten voor fysiek functioneren na zes maanden: SMD 0,06 (95%BI van -0,16 tot 0,28) in het voordeel van de controlegroep (niet statistisch significant), met een I^2 van 0% (heterogeniteit tussen de studies laag).

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

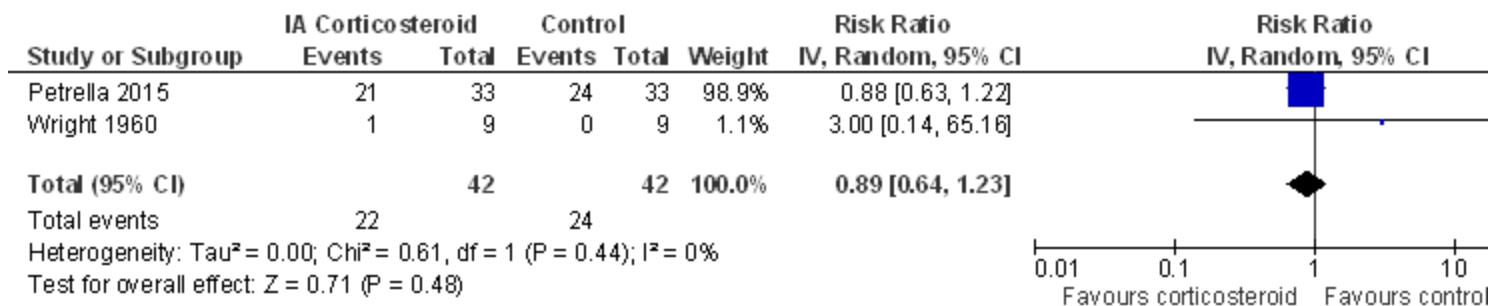


Figuur 3

Twee studies rapporteerden kwaliteit van leven, en laten geen verschil zien tussen de groepen. Er werd geen aparte sensitiviteitsanalyse gedaan, bij exclusie van add-on studies (zie *Beschrijving studies*) zou alleen de studie van Gaffney (1995) resteren.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Dit werd gedefinieerd als: het aantal participanten die adverse events (elk soort) ondervonden.

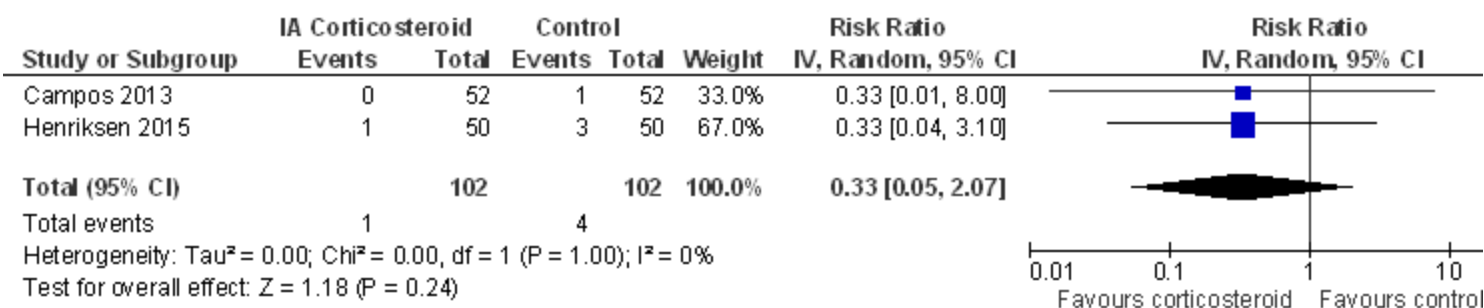


Figuur 4

Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant.

Er werd geen aparte sensitiviteitsanalyse gedaan, bij exclusie van add-on studies (zie *Beschrijving studies*) zou alleen de studie van Wright (1960) resteren.

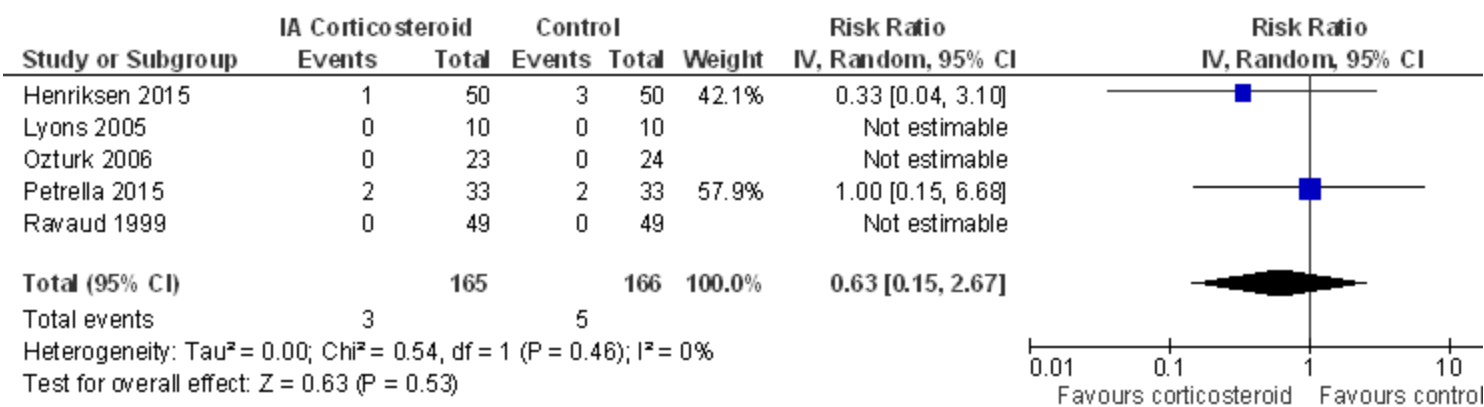
Aantal participanten die zich terug hebben getrokken uit de studie vanwege adverse events:


Figuur 5

Er werd geen aparte sensitiviteitsanalyse gedaan, beide studies zijn add-on studies.

Ernstige adverse events

Dit werd gedefinieerd als gebeurtenissen die het resultaat zijn van ziekenhuisopnames, verlengde duur van ziekenhuisopname, ernstige invaliditeit, verworven abnormaliteit, geboortedefect, levensbedreigende gebeurtenissen of dood.


Figuur 6

Er werd geen aparte sensitiviteitsanalyse gedaan, bij exclusie van add-on studies (zie Beschrijving studies) zou alleen de studie van Lyons (2005) resteren.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals responderanalyses, gewrichtsstijfheid, tijd tot chirurgische interventie, en kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven in de systematische review van Jüni (2015).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is bepaald per uitkomstmaat en is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewrichtspijn is met twee niveaus verlaagd naar lage bewijskracht vanwege beperkingen in de onderzoeksoptzet (hoge risk of bias: onduidelijkheid over randomisatie, allocatie en blinding in bijna alle studies) en inconsistentie (hoge statistische heterogeniteit, de richting van effect is niet eenduidig). De bewijskracht voor de uitkomstmaat fysiek functioneren is met twee

niveaus verlaagd naar lage bewijskracht vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (hoge risk of bias: onduidelijkheid over randomisatie, allocatie en blinding in bijna alle studies) en inconsistentie (hoge statistische heterogeniteit, de richting van effect is niet eenduidig). De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd naar lage bewijskracht vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (hoge risk of bias: onduidelijkheid over randomisatie, allocatie en blinding) en het te geringe aantal patiënten (onvoldoende statistische power; imprecisie). De bewijskracht voor de uitkomstmaten adverse events en ernstige adverse events is met drie niveaus verlaagd naar zeer lage bewijskracht vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (hoge risk of bias); inconsistentie (de richting van effect is niet eenduidig) en het te geringe aantal patiënten (imprecisie gezien lage event rate). De bewijskracht voor de uitkomstmaat withdrawal from trial is met drie niveaus verlaagd naar zeer lage bewijskracht vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (hoge risk of bias: onduidelijkheid over allocatie en blinding) en het te geringe aantal patiënten (ernstige imprecisie gezien zeer lage event rate, twee niveaus verlaagd).

deelvraag-2: corticosteroïdinjecties in de heup

Beschrijving studies

De SR van McCabe is van goede kwaliteit (zie risk-of-biastabellen). In McCabe (2016) werd in zes databases gezocht naar relevante artikelen tot mei 2015. Vervolgens werden er vijf RCT's geïnccludeerd met patiënten met heupartrose (in totaal 346 patiënten). De meerderheid van de patiënten in de studie-populaties was in afwachting van een heupoperatie, wat suggereert dat de patiënten in deze studies ernstige heupartroseklachten ondervonden. . Alle RCT's vergeleken corticosteroïd-injecties (onder geleide van fluoroscopie of echo) met een placebo injectie (fysiologisch zout in vier studies; Mepivacaïne in één studie). De studies hadden een korte follow-up: 3-4 weken (Flanagan 1988; Kullenberg 2004; alle controle-patiënten stopten na drie weken vanwege het uitblijven van een effect), 8 weken (Atchia 2011; Lambert 2007) en 12 weken (Qvistgaard 2006). De uitkomstmaat gewrichtspijn werd gerapporteerd op een VAS-pijnschaal tijdens lopen en in rust (Kullenberg 2004; Qvistgaard 2006), WOMAC pijnschaal, of numerieke pijnschaal (Atchia 2011; Lambert 2007). De behandelrespons werd in twee studies (Atchia 2011; Lambert 2007) bepaald 8 weken na injectie op basis van de OARSI responder criteria, een samengestelde maat voor pijn, fysiek functioneren en global assesment. De studies geven slechts een kwalitatieve beschrijving van adverse events (bijwerkingen en complicaties). In de studie van Flanagan (1998) kregen patiënten die ernstige pijn hadden voorrang op inclusie in de studie; in de studie van Lambert (2007) werd aan de patiënten in de controlegroep gevraagd om een constante dosis NSAID's te gebruiken gedurende de studie.

Resultaten

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Forest plot van gemiddelde pijnverandering na injecties, random effect model (studieomvang respectievelijk 80, 52 en 101 patiënten, met respectievelijk 40, 31 en 32 patiënten die corticosteroïdinjecties ontvingen) .

Study	Follow up period	Weight	Effect
Kullenberg <i>et al</i> 2004	3 weeks	32.8%	-4.2
Lambert <i>et al</i> 2007	2 months	33.5%	-1.3
Qvistgaard <i>et al</i> 2001	90 days	33.7%	-0.1

Figuur 7

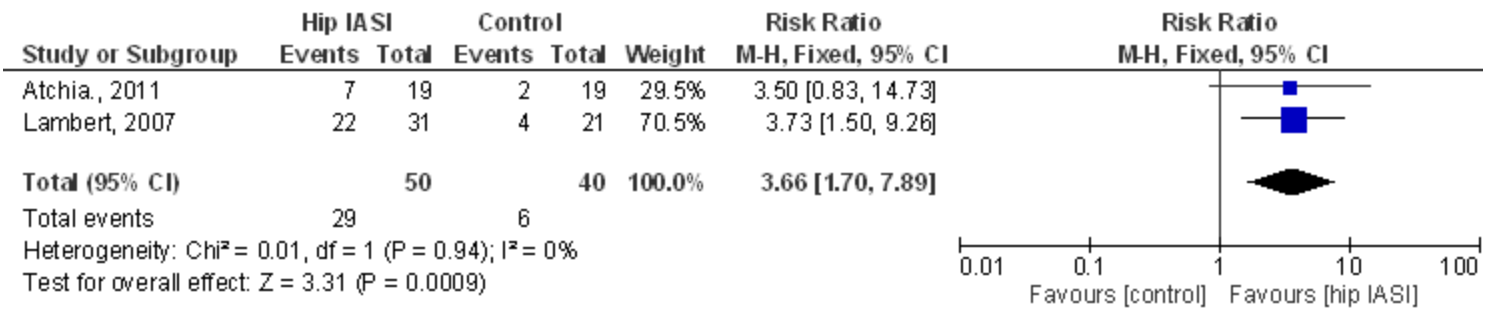
Omdat de follow-up duur varieert, is er geen gepoold resultaat weergegeven. De resultaten suggereren dat het effect van de corticosteroïdinjectie afneemt in de tijd (groter effect bij een kortere follow-up) maar enige voorzichtigheid is op zijn plaats omdat Lambert (2007) en Kullenberg (2004) geen standaarddeviaties rapporteerden en deze derhalve moesten worden geïmputeerd.

In de studie van Flanagan (1998) werd in de corticosteroïd groep door 9 van de 12 (75%) en in de controlegroep door 14 van de 24 (58%) patiënten pijnverbetering gerapporteerd (niet verder gespecificeerd). Atchia (2011) rapporteerde niet de gemiddelde pijnverandering op een continue schaal in de interventie- en controlegroep.

OMERACT-OARSI-responder criteria na 8 weken.

Twee studies rapporteerden de kans op een adequate behandelrespons op basis van de OMERACT OARSI responder criteria.

Forest plot van de kans op een adequate behandelrespons op basis van de OARSI responder criteria 8 weken na de injectie. IASI: intra-articular steroid injection.



Figuur 8

Beide studies hebben betrekking op patiënten met chronische artrose klachten: Lambert (2007) includeerde patiënten met symptomen van artrose gedurende > 6 maanden en Atchia (2011) patiënten die op de wachtlijst stonden voor een heupoperatie. De studie van Atchia (2011) laat een risk ratio (RR) van 3,50 zien (niet statistisch significant), de studie van Lambert een risk ratio van 3,73 (statistisch significant), en na pooling bedraagt de gemiddelde risk ratio, RR 3,7 (95%BI van 1,7 tot 7,9), statistisch significant in het voordeel van corticosteroïdinjectie.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Effect op functioneren werd in de geïncludeerde studies op verschillende momenten en met verschillende meetinstrumenten gemeten. McCabe (2016) rapporteerde geen specifieke uitkomsten (getallen) voor deze uitkomstmaat, en daarom zijn de originele publicaties geraadpleegd.

Tabel 1

Studie	Meetinstrument	Follow-up	Uitkomst
Kullenberg 2004	Gemodificeerde Katz ADL index (0-5 schaal)	3 weken na injectie	baseline 2.0 ± 0.3 placebo 2.2 ± 0.2 steroïd 3.6 ± 0.6 groepsverschil 1,4 (stat. significant)
Lambert 2007; Atchia 2011	WOMAC fysieke functie subschaal	8 weken na injectie	<u>Lambert 2007:</u> baseline ~970 placebo 949 ± 350 steroïd 538 ± 402 groepsverschil 411 (stat. significant) <u>Atchia 2011:</u> groepsverschil SMD 0,4 na 8 weken (1,3 na 1 week en 0,9 na 4 weken)
Lambert 2007	SF-36 fysieke en sociaal functioneren subschaal	8 weken na injectie	SF-36 Fysiek: baseline 20-23 placebo 22.6 ± 19.3 steroïd 32.6 ± 19.3 groepsverschil 13 (stat. significant) SF-36 Sociaal: baseline ~55 placebo 53.6 ± 24.7 steroïd 66.9 ± 27.9 groepsverschil 13 (stat. significant)

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

De uitkomstmaat complicaties en bijwerkingen werd alleen kwalitatief gerapporteerd. De studie van Qvistgaard (2006) beschreef dat 3 van de 101 patiënten pijn ervaarden bij de injectie, maar er werd niet gespecificeerd welke patiëntengroep dit betrof. Vier studies rapporteerden dat de injectie procedure goed getolereerd werd. De studie van Lambert (2007) rapporteerde dat 52% van de patiënten in de placebogroep tenminste een adverse event had binnen twee maanden na injectie, in vergelijking met 51% van de patiënten in de corticosteroïdgroep. Adverse events werden hierbij gedefinieerd als 'alles dat door de patiënt als anders of ongewoon wordt gerapporteerd'. Lambert (2007) geeft aan dat de meeste adverse events mild waren en/of niet gerelateerd aan de behandeling (kwantificering ontbreekt). Eén patiënt in de corticosteroïdgroep kreeg een DVT (diepe veneuze trombose) drie maanden na de injectie. Geen van de deelnemers trok zich terug uit de trial vanwege adverse events.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven, withdrawal from trial, tijd tot chirurgische interventie, en kosten werden niet als uitkomstmaat gerapporteerd in de systematische review van McCabe (2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewrichtspijn is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege ernstige imprecisie (een enkele kleine studie per follow-up-duur). De bewijskracht voor de uitkomstmaat fysiek functioneren is met een niveau verlaagd naar redelijk vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht voor behandelrespons (op basis van OMERACT OARS responder criteria) is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege ernstige imprecisie (gering aantal patiënten). De bewijskracht voor de uitkomstmaat (ernstige) adverse events werd verlaagd met drie niveaus naar zeer laag, vanwege een hoge risk of bias (onduidelijke en onvolledige rapportage; verlaging met twee niveaus) en (ernstige) imprecisie (onvoldoende studieomvang, zeker voor ernstige adverse events; verlaging met een tot twee niveaus).

deelvraag 3: bloedplaatjes (PRP) injecties in de knie

Beschrijving studies

De SR van Kanchanatawan (2016) is van goede kwaliteit (zie Risk-of-biastabellen) en vergelijkt intra-articulaire PRP injecties met injecties van hyaluronzuur en placebo-injecties. In totaal worden negen RCT's geïnccludeerd waarvan twee RCT's een vergelijking van PRP met placebo bevatten (Patel 2013; Rayegani 2014). Deze laatstgenoemde RCT's en de aanvullende recente RCT van Smith (2016) voldoen aan de selectiecriteria en zijn opgenomen in de huidige literatuuranalyse. De RCT's zijn uitgevoerd in India (Patel 2013), Iran (Rayegani 2014) en de Verenigde Staten (Smith 2016).

Kanchanatawan (2016) beoordeelde de studiekwaliteit (risk of bias) op zes domeinen (randomisatie, blinding van groepstoekenning, blinding van deelnemers/ zorgverleners en uitkomstbeoordelaars, incomplete data, selectieve rapportage, en 'andere vormen van bias'). Rayegani (2014) is van lage kwaliteit (hoog risico op bias) met name door het ontbreken van adequate blinding van de groepstoekenning, en ontbreken van blinding van patiënt en zorgverlener. De RCT van Patel (2013) is van redelijke kwaliteit (matig risico op bias), er is wel sprake van adequate blinding, maar drie patiënten worden na randomisatie geëxcludeerd en een intention-to-treat analyse ontbreekt. De RCT van Smith (2016) is van hoge kwaliteit (laag risico op bias; zie Risk-of-biastabellen). De studieomvang varieert tussen 30 en 78 patiënten, met 15 tot 31 patiënten per studie-arm. In de RCT van Smith (2016) is er sprake van onbalans in de groepstoekenning waarschijnlijk veroorzaakt door de geringe studieomvang met slechts 15 patiënten per studie-arm: patiënten in de placebogroep zijn gemiddeld jonger en hebben minder overgewicht, maar de WOMAC (sub)scores komen wel overeen op baseline. Dit laatste is niet het geval in de RCT's van Patel (2013) en Rayegani (2014), in deze studies is er ernstige onbalans tussen interventie- en controlegroepen, met aanzienlijke lagere (betere) WOMAC (sub)scores in de controlegroepen op baseline (zie evidence-tabellen). Deze onbalans tussen interventie- en controlegroepen wordt niet verklaard en verlaagt het vertrouwen in de methodologische kwaliteit van genoemde RCT's.

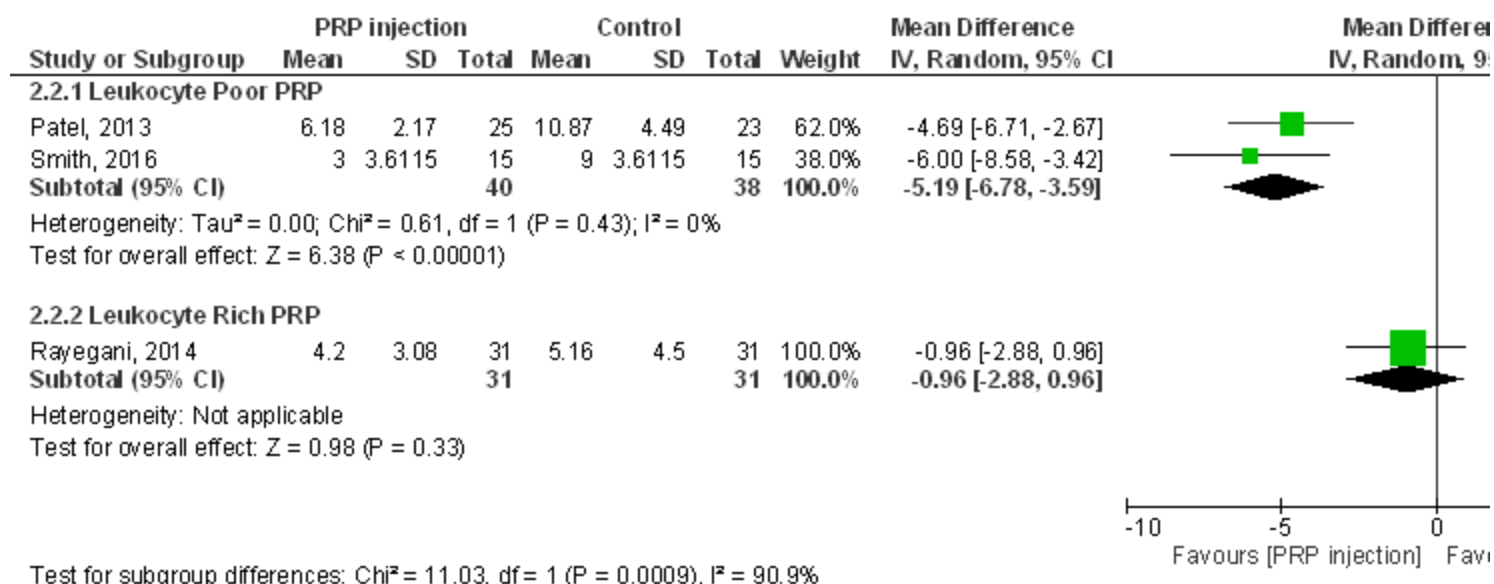
Van de drie geïnccludeerde studies vergeleken twee studies (Patel 2013; Smith 2016) leukocyten-arm PRP (leukocyte poor PRP, LP-PRP) injecties met placebo injecties, en een studie (Rayegani 2014) vergeleek leukocyten-rijk PRP (leukocyte rich PRP, LR-PRP) injecties met placebo. PRP wordt in verschillende concentraties

gebruikt, en aantal en frequentie van de injecties varieert. De concentratie bloedplaatjes bedraagt 310.140 per ml bloed in de RCT van Patel (2013), en > 150.000 bloedplaatjes per ml bloed in de overige twee RCT's (Rayegani 2014; Smith 2016). Het aantal injecties varieert tussen 2 injecties met een tussenpoze van 3-4 weken (Patel 2013; Rayegani 2014), en 3 injecties met tussenpozen van een week (Smith 2016). Smith (2016) gebruikt, in tegenstelling tot Patel (2013) en Rayegani (2014), geen anticoagulans bij de bereiding van PRP. Kanchanatawan (2016) analyseert de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; Likert Scale version) totaalscore en subscores (gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid en fysiek functioneren; patiënt gerapporteerde uitkomstscores) zes maanden na de injecties. Een lagere score geeft betere gezondheidsuitkomsten op de domeinen aan. Daarnaast worden adverse events geanalyseerd, waarbij adverse events breed zijn gedefinieerd als negatieve gebeurtenissen zoals pijn gerelateerd aan de injectie.

Resultaten

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

WOMAC subscore pijn (score tussen 0 tot 20) 6 maanden post-injectie:



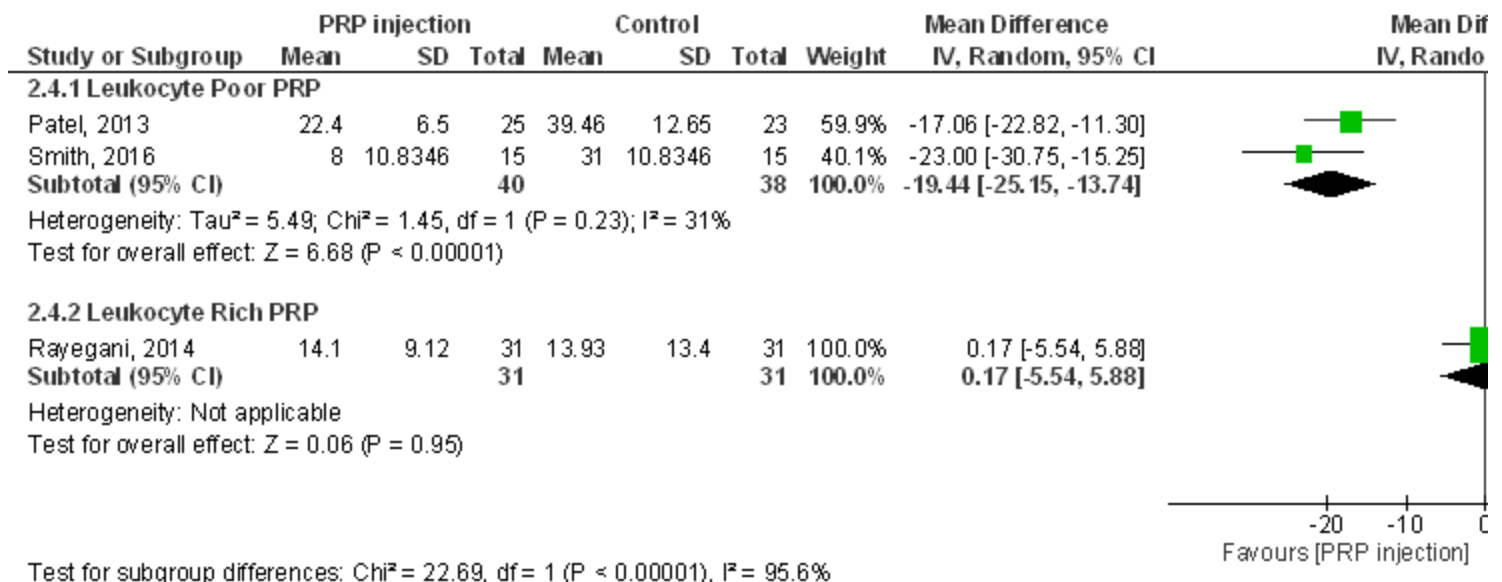
Figuur 9

Pooling van alle drie de studies is onverantwoord vanwege onacceptabel grote statistische heterogeniteit ($I^2 = 83\%$). Deze heterogeniteit wordt mogelijk verklaard door verschillen tussen de PRP-preparaten, leukocyten-arm PRP (Patel 2013; Smith 2016) en leukocyten-rijk PRP (Rayegani 2014), maar harde conclusies zijn niet mogelijk door het kleine aantal studies. Interpretatie van de resultaten wordt ook bemoeilijkt door onbalans tussen interventie- en controlegroepen op baseline (zie eerder in de tekst onder *Beschrijving studies*). In Patel (2013) en Rayegani (2014) zijn de WOMAC (sub)scores op baseline aanzienlijk lager in de controlegroep dan in de interventiegroep: patiënten in de controlegroepen hebben voorafgaand aan de behandeling beduidend minder klachten dan de patiënten in de interventiegroepen. Als in de meta-analyses zou zijn gecorrigeerd voor verschillen in baseline scores dan zou dit het verschil tussen PRP en placebo hebben doen toenemen. Opmerkelijk is ook dat in Patel (2013) sprake is van een statistisch significante toename van pijn in de placebogroep, terwijl gewoonlijk een afname van pijn wordt gevonden in placebogroepen van geblindeerde studies naar intra-articulaire injecties bij personen met artrose (placebo-effect; Zhang 2008). Patel (2013)

rapporteert ook de effecten op kortere termijn en constateert een grotere effectiviteit van PRP in het verminderen van pijn zes weken en drie maanden na injectie. Smith (2016) analyseert meerdere tijdpunten vanaf een week tot twaalf maanden na PRP-injectie, en vindt pijnreductie vanaf een week na injectie, en maximale pijnreductie na drie maanden, die aanhoudt tot het laatste meetmoment van twaalf maanden. Samenvattend zijn er aanwijzingen dat (leukocyten-arm) PRP-injecties in de knie mogelijk de pijn als gevolg van artrose aan de knie aanzienlijk (statistisch significant, en klinisch en patiënt relevant) kunnen verminderen, ook op de langere termijn. Een uitspraak over de effectiviteit van leukocyten-rijk PRP is niet mogelijk.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

WOMAC-subscore fysiek functioneren (score tussen 0 tot 68) 6 maanden post-injectie:



Figuur 10

Een vergelijkbaar beeld ontstaat bij de analyse van de effecten van PRP injecties op fysiek functioneren, ook hier is pooling van alle drie de studies niet verantwoord vanwege onacceptabel grote statistische heterogeniteit (I^2 93%), en lijkt er sprake van een aanzienlijke (klinisch en patiënt relevante) verbetering van fysiek functioneren na injectie van leukocytenarm PRP, gemeten zes maanden na behandeling (zie bovenstaande forest plot), maar ook op kortere en langere termijn (Patel 2013; Smith 2016). Samenvattend zijn er aanwijzingen dat (leukocytenarm) PRP-injecties in de knie mogelijk fysiek functioneren aanzienlijk (statistisch significant, en klinisch en patiënt relevant) kunnen verbeteren, ook op de langere termijn. Een uitspraak over de effectiviteit van leukocytenrijk PRP is niet mogelijk.

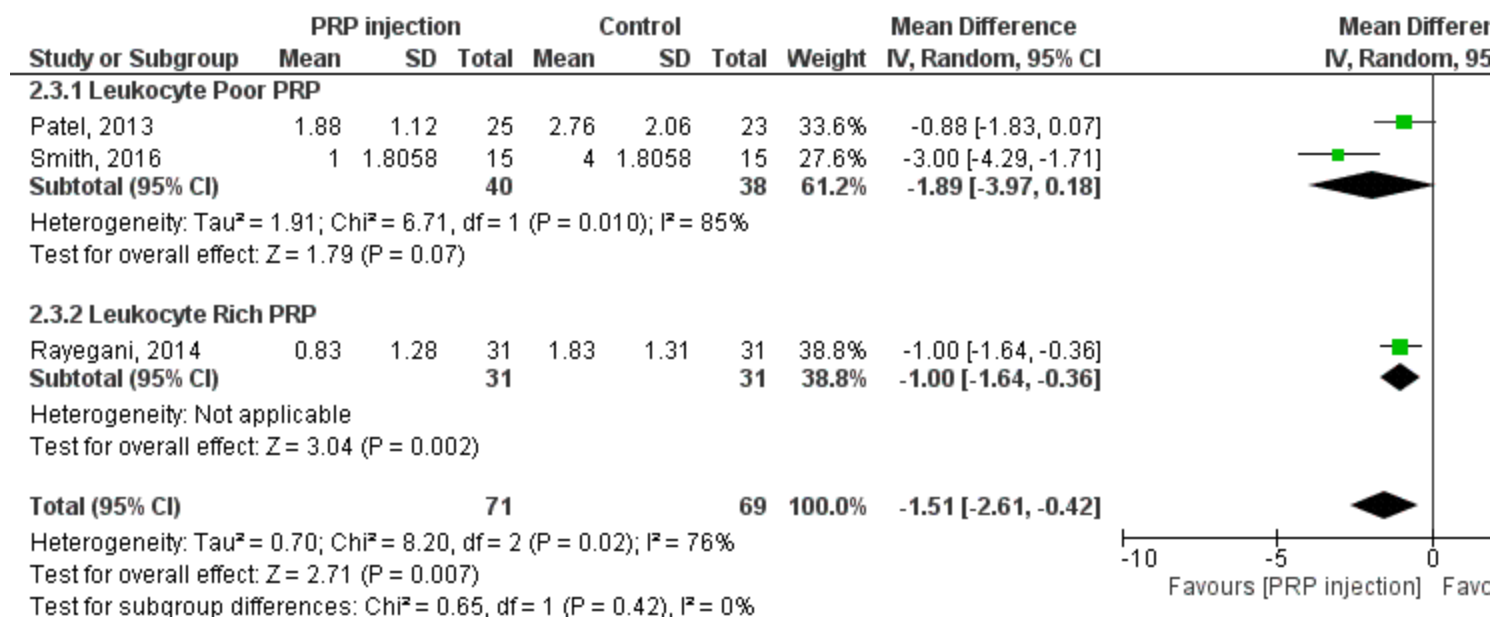
Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

De definities die de drie studies hanteren voor adverse events zijn breed en onduidelijk, en de wijze waarop adverse events worden vastgesteld en beoordeeld wordt niet beschreven. Patel (2013) rapporteert adverse events 'voor zo ver gerelateerd aan de behandeling' bij elf patiënten (44% van totaal) in de PRP-groep en bij geen enkele patiënt in de controlegroep. De adverse events waren flauwvallen, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, maagslijmvliesontsteking (gastritis), zweten, en tachycardie. De adverse events waren overwegend injectie-gerelateerd. Drie patiënten (12%) meldde pijn en stijfheid gedurende twee dagen volgend op de PRP-

injectie. Smith (2016) is een haalbaarheidsstudie uitgevoerd op last van de FDA (US Food and Drug Administration) primair om inzicht te krijgen in de veiligheid van (leukocytenarm) PRP bij behandeling van knieartrose. Er worden geen klinische adverse events (ziekten, klinische tekenen en symptomen gerelateerd aan de behandeling) geconstateerd in interventie- of controlegroep. Rayegani (2014) definieert adverse events niet als uitkomstmaat en geeft geen inzicht in de veiligheid van de behandeling. Samenvattend zijn er aanwijzingen dat (leukocytenarm) PRP-injecties in de knie mogelijk (milde, korte termijn) adverse events kunnen veroorzaken. Een uitspraak over minder frequente (ernstige) adverse events is niet mogelijk vanwege de geringe omvang van de studies. Ook is geen uitspraak mogelijk over eventuele adverse events bij gebruik van leukocytenrijk PRP.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

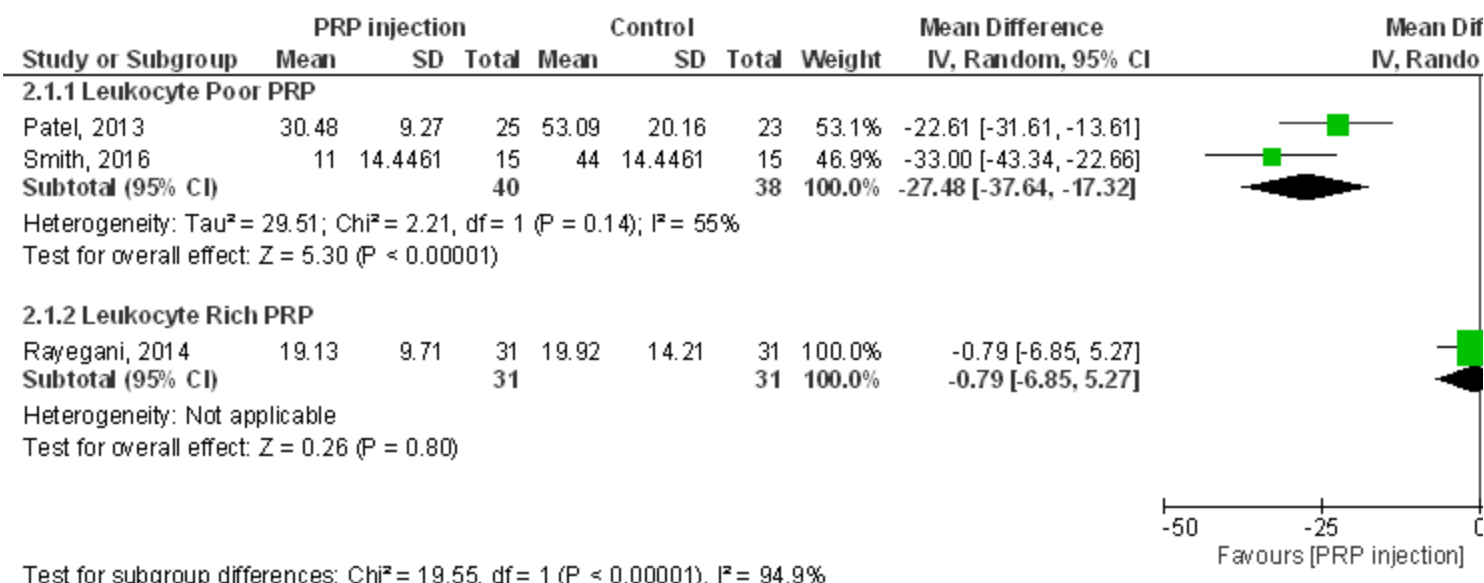
WOMAC-subscore gewrichtsstijfheid (score tussen 0 tot 8) 6 maanden post-injectie:



Figuur 11

De drie RCT's laten een verbetering in gewrichtsstijfheid zien na behandeling met PRP in vergelijking met placebo, bij twee RCT's (Smith 2016; Rayegani 2014) is sprake van een statistisch significant verschil. Na pooling is het gemiddelde verschil MD 1,51 (95%BI tussen 0,42 en 2,61), statistisch significant en klinisch (patiënt) relevant in het voordeel van injectie met PRP. Interpretatie van de resultaten wordt bemoeilijkt door onbalans tussen interventie- en controlegroepen op baseline (zie eerder in de tekst, en onder *Beschrijving studies*). Samenvattend zijn er aanwijzingen dat PRP-injecties in de knie mogelijk de gewrichtsstijfheid als gevolg van artrose aan de knie aanzienlijk (statistisch significant, en klinisch en patiënt relevant) kunnen verminderen, ook op de langere termijn.

WOMAC-totaalscore (score tussen 0-96) 6 maanden post-injectie:



Figuur 12

De WOMAC-totaal score is opgebouwd uit de subscores voor gewrichtspijn (0 tot 20 punten), fysiek functioneren (0 tot 68 punten), en gewrichtsstijfheid (0 tot 8) punten, en een analyse van de effecten van PRP op de totaal score geeft dan ook een beeld dat vergelijkbaar is met de analyse van gewrichtspijn en fysiek functioneren. Pooling van alle drie de studies is niet verantwoord vanwege onacceptabel grote statistische heterogeniteit (I^2 94%), en er lijkt sprake van een aanzienlijke (klinisch en patiënt relevante) verbetering van de WOMAC-totaal score na injectie van leukocytenarm PRP, gemeten zes maanden na behandeling (zie bovenstaande forest plot), maar ook op kortere en langere termijn (Patel 2013; Smith 2016). Samenvattend zijn er aanwijzingen dat (leukocytenarm) PRP-injecties in de knie mogelijk de klachten als gevolg van artrose aanzienlijk (statistisch significant, en klinisch en patiënt relevant) kunnen verminderen (resultierend in lagere WOMAC-totaal scores), ook op de langere termijn. Een uitspraak over de effectiviteit van leukocyten-rijk PRP is niet mogelijk.

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals kwaliteit van leven, withdrawal from trial, tijd tot chirurgische interventie, en kosten werden niet als uitkomstmaat gerapporteerd in de systematische review van Kanchanatawan (2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten gewrichtspijn en fysiek functioneren bij behandeling met *leukocyten-arm* PRP is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risk of bias (met name onbalans tussen interventie- en controlegroep op baseline; een niveau verlaagd), en imprecisie (onvoldoende studieomvang; een niveau verlaagd). De bewijskracht voor de uitkomstmaten gewrichtspijn en fysiek functioneren bij behandeling met *leukocyten-rijk* PRP is verder verlaagd naar zeer laag vanwege ernstige risk of bias (niet gemaskeerde groepstoekenning, onbalans tussen interventie- en controlegroep op baseline; twee niveaus verlaagd), en imprecisie (enkele studie van onvoldoende studieomvang; twee niveaus verlaagd). De bewijskracht voor de uitkomstmaat (ernstige) adverse events werd verlaagd naar zeer laag, vanwege een hoge risk of bias (onduidelijke definitie en rapportage; verlaging met twee niveaus), inconsistentie (tegenstrijdige resultaten tussen

individuele studies; verlaging met een niveau) en (ernstige) imprecisie (onvoldoende studieomvang, zeker voor ernstige adverse events; verlaging met een tot twee niveaus). De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewrichtsstijfheid is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risk of bias (met name onbalans tussen interventie- en controlegroep op baseline; een niveau verlaagd), en imprecisie (onvoldoende studieomvang; een niveau verlaagd).

deelvraag 4: bloedplaatjes (PRP) injecties in de heup

Beschrijving studies

Er werden geen relevante studies gevonden naar de waarde van PRP-injecties ter vermindering van klachten bij patiënten met artrose aan de heup.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

1. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van intra-artculaire corticosteroïd-injecties in vergelijking met geen behandeling of placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan de knie?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van intra-artculaire corticosteroïd-injecties in vergelijking met geen behandeling of placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan de heup?
3. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van intra-artculaire platelet-injecties in vergelijking met geen behandeling of placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan de knie?
4. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van intra-artculaire platelet-injecties in vergelijking met geen behandeling of placebo bij volwassen patiënten met klachten als gevolg van artrose aan de heup?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiënt-gerapporteerde gewrichtspijn (NRS, VAS; pijnschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC kneescore, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (op basis van patiënt gerapporteerde uitkomstmaten) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, fysiek functioneren en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

Op basis van een analyse van de minimaal klinisch relevante verschillen (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose') heeft de werkgroep besloten een MCID (minimal clinically important difference) te hanteren van 0,37 SD (standaarddeviaties) voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, overeenkomend met 7 tot 8 punten op

een 0-100 meetschaal. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Deelvraag 1: zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is voor de periode van 1 februari 2015 tot 8 september 2016 met relevante zoektermen gezocht naar studies (Engelstalig) die corticosteroïd-injecties vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten met knieartrose. De zoekactie leverde een recente systematische review op van zeer goede kwaliteit. Deze Cochrane review (Jüni 2015) dekt de literatuur tot 3 februari 2015, en is aangevuld met relevante recentere studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 88 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria (zelfde criteria als de review van Jüni, 2015): (quasi-) gerandomiseerd vergelijkend onderzoek; interventiegroep ontving corticosteroïdinjectie (niet gespecificeerd); de controlegroep ontving een placebo of geen interventie; de patiëntengroepen waarvan minstens 75% aangetoonde artrose van de knie had. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek werd opgenomen in de literatuuranalyse, namelijk de Cochrane review van Jüni, 2015. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Deelvraag 2: zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 8 september 2016 met relevante zoektermen gezocht naar studies (Engelstalig) die corticosteroïdinjecties vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten met heupartrose. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 95 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (quasi-) gerandomiseerd vergelijkend onderzoek; interventie-groep ontving corticosteroïd-injectie (niet gespecificeerd); de controlegroep ontving een placebo of geen interventie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek werd opgenomen in de literatuuranalyse, namelijk de systematische review van McCabe (2016). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Deelvraag 3 en 4: zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 14 september 2016 met relevante zoektermen gezocht naar studies (alle talen) die bloedplaatjes (platelet-rich plasma, PRP)-injecties vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten met knie- of heupartrose. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 98 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (quasi-) gerandomiseerd vergelijkend onderzoek; interventiegroep ontving een

bloedplaatjes-injectie (niet gespecificeerd); de controlegroep ontving een placebo of geen interventie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 44 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 42 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd. De geselecteerde studies betreffen knieartrose, er werden geen relevante studies gevonden voor heupartrose.

Er werden geen relevante studies gevonden voor heupartrose (deelvraag-4). Voor de toepassing van PRP bij knieartrose (deelvraag-3) werden twee onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse, namelijk de systematische review (SR) van Kanchanatawan (2016) die de literatuur dekt tot augustus 2015, en een aanvullende recente RCT (Smith 2016). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Overwegingen

Deelvragen-1 en -2: intra-articulaire corticosteroïdinjecties bij knie- en heupartrose

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De 26 gerandomiseerde studies van de Cochrane review gebruikt in deze richtlijn rapporteerden gemiddeld gunstige effecten 4 tot 6 weken na de interventie van een intra-articulaire (IA) corticosteroïdinjectie ten opzichte van placebo bij artrose van de knie op de uitkomsten pijn en fysiek functioneren; voor pijn zijn deze effecten ook klinisch relevant (Jüni 2015). Kort na de injectie (enkele weken) zijn de effecten het grootst, maar na zes maanden zijn ze verdwenen. De enkele studies die voor de heup aanwezig zijn rapporteerden over het algemeen ook gunstige resultaten op de korte termijn (3 tot 8 weken) voor pijn en fysiek functioneren (McCabe 2016). Er werden niet meer bijwerkingen in de intra-articulaire corticosteroïd groep gevonden in de enkele studies die dit, meestal slechts kwalitatief, rapporteerden. Ook ernstige bijwerkingen werden slechts in enkele studies gerapporteerd en kwamen zeer weinig voor (Jüni 2015; McCabe 2016).

Hoewel er, vooral voor knieartrose, een redelijk aantal gerandomiseerde studies aanwezig is om het effect op pijn en fysiek functioneren van IA-injectie met corticosteroïden te evalueren ten opzichte van placebo injecties, is de kwaliteit van de bewijskracht laag. Dit komt door de nogal variërende resultaten tussen de verschillende studies en de meestal lage kwaliteit van de studies. Voor het betrouwbaar evalueren van bijwerkingen binnen de studies is de bewijskracht zeer laag vanwege de onduidelijke rapportage en het geringe aantal ernstige bijwerkingen (lage statistische power).

In een systematische review en netwerk meta-analyse die verschillende interventies voor behandeling van knieartrose met elkaar vergeleek, zag men dat de meest gerapporteerde bijwerking bij IA injectie therapieën een lokale reactie met pijn en zwelling was die doorgaans verdween na een paar dagen; in studies die deze interventies vergeleken met placebo, waren deze percentages ongeveer gelijk voor de IA corticosteroïdinjecties (7%) en IA-injecties met hyaluronzuur (8%; Bannuru 2015).

De meest gevreesde bijwerking is een septische artritis als gevolg van de IA-injectie; de frequentie van deze bijwerking is echter zo laag dat deze in afzonderlijke kleine studies niet wordt opgepikt. In dezelfde netwerk meta-analyse werd in 29 studies met IA-injectie therapie (3152 patiënten, 9500 IA injecties) specifiek over septische artritis gerapporteerd en vond men slechts 1 septische artritis (in de IA placebogroep; Bannuru 2015). In een eerdere retrospectieve studie werd dit risico op 4,6/100.000 IA injecties geschat Pal (1999).

Er is nog steeds onduidelijkheid over de vraag of het geven van een IA corticosteroïdinjectie in de periode voor

een gewrichtsvervanging de kans op een prothese infectie vergroot. Systematische reviews rapporteerden dat de studies tot dusver meestal retrospectief waren met weinig informatie over mogelijke confounders en/of te klein voor voldoende zeggingskracht (Marsland, 2014; Charalambous, 2014, Pereira 2016). Recent zijn er echter grote retrospectieve studies beschikbaar gekomen. In een retrospectieve studie van bijna 38.000 totale heupoperaties waar men corrigeerde voor diverse confounders was de kans op een postoperatieve infectie bij een IA-injectie binnen één jaar voor de heupvervangende operatie 1,37 keer zo groot (statistisch significant) dan wanneer deze niet had plaatsgevonden (95%BI= (1,01-1,86); Ravi 2015). Het was in deze studie niet te achterhalen welk medicament was gebruikt bij de IA injectie. De andere grote retrospectieve studie van meer dan 80.000 totale knieoperaties rapporteerde een hogere kans op een postoperatieve infectie wanneer er een injectie in de ipsilaterale knie het jaar voorafgaand aan de gewrichtsvervanging had plaatsgevonden dan wanneer dit niet had plaatsgevonden (OR 1.23 (95%CI 1,15-1,33)). Men corrigeerde niet voor confounders en ook hier was het gebruikte medicament tijdens de IA injectie onbekend. Wanneer men de periode tussen de injectie en de gewrichtsvervanging in aanmerking nam, bleek de kans op infectie door een IA injectie in een periode meer dan 6 tot 7 maanden voor de operatie niet meer significant verhoogd (Bedard 2017). Vooral nog adviseert de werkgroep daarom in ieder geval een tijdsperiode van een half jaar tussen de laatste IA injectie en de gewrichtsvervanging.

Er is tevens onduidelijkheid over de invloed van een IA-injectie met corticosteroïden op het kraakbeen en de maximaal toelaatbare frequentie van dergelijke injecties. Recent werd in een gerandomiseerde studie in patiënten met knieartrose (en echografische tekenen van synovitis bij aanvang van de studie; n=140 patiënten) na een interventie van twee jaar met driemaandelijke IA corticosteroïdinjecties een groter op de MRI gemeten kraakbeenverlies gerapporteerd dan in de placebo injectie groep (McAlindon 2017). De keuze van de uitkomstmaat en de geringe grootte van de effecten trekken de klinische relevantie van deze uitkomsten echter nog in twijfel (Luijsterburg 2017), mede omdat men geen invloed op de klachten zag na de twee jaar, en de herhaalde injecties niet werden gegeven op grond van indicatie maar onafhankelijk van de mate van pijn en synovitis. Eerder was in een kleinere studie (68 patiënten) geen verschil gevonden in de röntgenologische gewrichtsspleetversmalling na twee jaar, tussen personen die waren gerandomiseerd naar IA-corticosteroïdinjecties elke drie maanden gedurende twee jaar, en personen gerandomiseerd naar placebo injecties (Raynauld 2003). Op basis van laatstgenoemde studie werd tot nu toe een maximale frequentie van IA corticosteroïdinjecties aanbevolen van eens in de 3 tot 4 maanden. De werkgroep is van mening dat voornamelijk een maximale frequentie van IA injecties met corticosteroïden moet worden gehanteerd van eens in de drie maanden; echter alleen wanneer er op dat moment voldoende indicatie is voor een dergelijke injectie.

Effecten en bijwerkingen in bepaalde subgroepen

Een subgroep die meer dan gemiddeld baat lijkt te hebben van een IA injectie met corticosteroïden zijn artrosepatiënten met ernstige pijn. In een meta-analyse met individuele patiëntgegevens vanuit vier beschikbare gerandomiseerde studies zag men bij heup- en knieartrosepatiënten met een pijnscore van 70 of meer op een 0 tot 100 schaal bij aanvang van de studie, een duidelijk groter effect van de corticosteroïdinjectie na vier tot zes weken vergeleken met placebo dan in de groep die bij aanvang minder dan 70 punten op deze pijnschaal scoorden (gemiddelde pijnreductie respectievelijk 28,5 en 15,0; van Middelkoop 2016). Met individuele patiëntgegevens vanuit drie beschikbare gerandomiseerde studies werd er in de subgroep met echografische inflammatoire tekenen bij aanvang van de studie net geen statistisch significant groter effect van de IA

corticosteroïdinjectie ten opzichte van placebo gevonden dan in de groep zonder echografische tekenen van inflammatie (van Middelkoop 2016). Hierbij moet wel aangetekend worden dat de statistische power van deze laatste analyse klein was.

Corticosteroïdinjecties hebben de potentie de glucosespiegel te verhogen. Vanwege dit feit zijn er zorgen geuit over het toedienen van corticosteroïdinjecties bij patiënten met diabetes mellitus (DM). Een recente systematische review onderzocht de effecten van lokale corticosteroïdinjecties op de glucosespiegel bij DM-patiënten (Waterbrook 2017). De tien geïnccludeerde studies waren klein, variërend van 6 tot 40 patiënten per studie, en betroffen meestal IA-injecties. Er was een merkbare stijging van de glucosespiegel na de corticosteroïdinjectie variërend tussen de studies van gemiddeld 125 mg/dL (7 mmol/L) tot 320 mg/dL (18 mmol/L). De maximale stijging werd bereikt tussen de eerste en de vijfde dag en de glucosespiegel normaliseerde naar de uitgangswaarde na 24 uur tot 10 dagen. Bij patiënten met type 1 DM of insulineafhankelijke DM (onderzocht in twee studies; zie Waterbrook 2017) werden grotere stijgingen in de glucosespiegel waargenomen dan bij patiënten met DM die niet afhankelijk waren van insuline. Bij patiënten met een HbA1c hoger dan 7% duurde normalisatie van de glucosespiegel langer dan bij patiënten met een HbA1c lager dan 7% (onderzocht in een studie; zie Waterbrook 2017). Geen van deze studies onderzocht echt de complicaties door deze glucosestijgingen, maar ze werden ook niet gerapporteerd. Men concludeerde dat een corticosteroïdinjectie resulteert in een duidelijke maar slechts kortdurende stijging van de glucosespiegel in patiënten met een goed ingestelde DM en dat de injecties waarschijnlijk veilig zijn, maar dat in patiënten met type 1 DM, insulineafhankelijke DM en/of ongecontroleerde DM (HbA1c groter dan 7%) deze stijging hoger is en langer aanhoudt. Bij patiënten die bijvoorbeeld al een bloedsuikerspiegel hebben van meer dan 250 mg/dL (14 mmol/L) zou een relatief hoge stijging mogelijk wel tot complicaties kunnen leiden.

Invloed van dosering en wijze van toediening

In de beschikbare placebogecontroleerde studies wordt triamcinolon (variërend van 20 tot 80 mg) het meest gebruikt en meestal met een dosis van 40 mg. Daarna volgt methylprednisolon (variërend van 25 tot 50 mg, en zelfs tot 120 mg in de heup; Jüni 2015; McCabe 2016). Er zijn twee gerandomiseerde studies beschikbaar die bij patiënten met artrose verschillende corticosteroïdproducten vergelijken. Beide studies betreffen patiënten met knieartrose. In de studie van Yavuz (2012) werd methylprednisolonacetaat (40 mg) vergeleken met triamcinolonacetaat (40 mg) en met betamethasondinatriumfosfaat (3 mg), waarbij de methylprednisolonacetaat een kleine maar statistisch significante meerwaarde had ten opzichte van de andere producten een tot zes weken na injectie. Op twaalf weken is het verschil in pijnreductie kleiner en niet statistisch significant. De studie van Lomonte (2015) vergeleek methylprednisolonacetaat (40 mg) met triamcinolonhexacetonide (40 mg) en vond geen verschil in pijnreductie tussen beide producten gemeten 4 tot 24 weken na injectie. Gerandomiseerde studies in artrosepatiënten die verschillende doseringen vergelijken, ontbreken.

De injectie moet onder steriele condities worden toegediend, waarbij in ieder geval de huid wordt schoongemaakt met alcohol. Er is echter geen bewijs voorhanden dat desinfectie met betadine of chlorhexidine het infectierisico vermindert ten opzichte van het gebruik van alcohol; bewijs ontbreekt eveneens voor het gebruik van steriele handschoenen ten opzichte van niet-steriele handschoenen of geen handschoenen, en voor het verwisselen van de naald tussen de aspiratie en het toedienen van het corticosteroid (Charalambous 2003). Er zijn geen studies beschikbaar die de plaatsing van de IA-injectie (bij knie bijvoorbeeld superolateraal, lateraal-midpatellair, anterolateraal en anteromediaal) hebben vergeleken op effectiviteit. Wel vindt een systematische review naar de accuraatheid van de plaatsing (IA) op grond van 9 studies dat bij de knie de superolaterale

plaatsing de hoogste IA accuraatheid (91%) oplevert (Hermans 2011). Een IA corticosteroïdinjectie in de knie onder echogeleiding om IA plaatsing te bereiken ten opzichte van een plaatsing zonder echogeleiding is wel onderzocht op (kosten-)effectiviteit in een studie (Sibbit 2009, 2011, 2012); maar de meerderheid van de studiestudiepopulatie betrof patiënten met reumatoïde artritis.

Op grond van studies bij patiënten met een arthritis van de knie door reumatoïde arthritis heeft men eerder wel geadviseerd om 24 uur rust te houden na de intra-articulaire injectie (Neustadt 1985; Chakravarty 1994); deze studies lieten namelijk langer aanhoudende effecten zien in de groep die minimaal 72 respectievelijk 24 uur bedrust nam na de injectie. De theoretische basis hierbij is dat er snellere uptake in de circulatie is van het IA ingespoten stoffen wanneer de gewichtsdragende gewrichten actief zijn (Williams 1981; Winfield 1979). Vanwege het ontbreken van direct bewijs adviseert de werkgroep geen bedrust post injectie, maar wel de instructie naar de patiënt toe om de eerstvolgende 24 uur de belasting van de onderste extremiteiten te beperken en niet te sporten.

Waarden en voorkeuren van de patiënt

Duidelijke voorlichting rondom injecties is erg belangrijk. Patiënten dienen realistische verwachtingen te hebben van het effect. Voorlichting over de duur van het effect, en de bijwerkingen wordt nog regelmatig gemist, of pas gegeven nadat de injectie reeds is gegeven. Er moet de tijd en ruimte zijn voor patiënten om samen met hun arts de voor- en nadelen in hun specifieke situatie te wegen.

Aanvaardbaarheid overige stakeholders, kosten, haalbaarheid

Dat de effecten, zoals de studies laten zien, slechts tijdelijk zijn is bij klinici en wellicht ook bij patiënten goed bekend. Het (tijdelijk) verlichten van de pijn bij artrose die niet genoeg reageert op de orale pijnstilling, eventueel in samenhang met (tijdelijke) inflammatoire tekenen van betreffend gewricht, is in de praktijk meestal het doel van de corticosteroïdinjectie. Het wordt vaak gezien als een manier om de patiënt over een pijnlijke periode heen te helpen, of om de patiënt tijdelijke vermindering van pijn te bieden bij een voor de patiënt belangrijke gebeurtenis. De IA corticosteroïdinjectie van de knie is een relatief makkelijke en algemeen aanvaarde interventie in zowel de eerstelijns- als de tweedelijns gezondheidszorg. Bij het toedienen van de IA corticosteroïdinjectie in de heup is echter een doorlichting van het heupgewricht geïndiceerd vanwege het diepliggende gewricht en kwetsbare structuren dicht bij de injectieplek. Hierdoor is een dergelijke interventie meer complex, vindt veel minder plaats en vrijwel alleen in de tweedelijns gezondheidszorg. Vanwege dit feit is recent een studie gedaan naar de effecten van een placebogecontroleerde corticosteroïdinjectie in de bilspier bij patiënten met heupartrose. Deze injectie gaf klinisch relevante effecten op pijn 2 tot 12 weken, en op fysiek functioneren 4 tot 12 weken na de injectie (Dorleijn 2018). Of deze effecten gelijkwaardig zijn aan een IA corticosteroïdinjectie is onbekend. De kosteneffectiviteit van een corticosteroïdinjectie bij artrose is op dit moment niet bekend. Een IA-corticosteroïdinjectie wordt momenteel vergoed binnen het basispakket door de zorgverzekeraars en het te injecteren product is niet erg duur.

Rationale

Voorgaande afwegend kan men zeggen dat de IA corticosteroïdinjectie vooral op de korte termijn mogelijk verlichting van de pijn kan bieden voor de patiënt met artrose. De ernst van de klachten, contra-indicaties voor reguliere pijnmedicatie of onvoldoende effectiviteit van de pijnmedicatie, kunnen hierbij leidend zijn. Daarnaast zal men vanwege de betere toegankelijkheid van het gewricht, bij de knie eerder tot deze beslissing overgaan dan bij de heup. Vanwege de onzekerheid over de eventueel nadelige invloed op kraakbeen zal men de

frequentie van deze injecties beperken tot het hoogstnoodzakelijke en zeker niet vaker dan eens in de drie maanden. Vanwege de onzekerheid over het mogelijk verhoogde risico op een prothese infectie wanneer de corticosteroïdinjecties binnen een jaar voor het plaatsen van de prothese plaatsvinden, zullen deze injecties bij patiënten die op een wachtlijst staan voor een dergelijke operatie achterwege moeten worden gelaten, en er bij voorkeur een periode van tenminste een jaar in acht worden genomen tussen de laatste IA injectie en de gewrichtsvervanging. Patiënten moeten in alle gevallen goed op de hoogte worden gebracht van het uiterst kleine risico op een septische infectie direct na de injectie, en worden geïnstrueerd om direct contact op te nemen met de behandelaar bij verdenking op een infectie: dat wil zeggen het acuut ontstaan van een pijnlijke zwelling van het gewricht binnen een tot enkele dagen na de injectie (Shemesh 2011). De pijnlijke zwelling voelt vaak ook warm aan, en in de helft van de gevallen gaat een dergelijke septische arthritis gepaard met koorts (Hassan 2017).

Deelvragen-3 en -4: intra-articulaire bloedplaatjes (PRP) injecties bij knie- en heupartrose

Voor- en nadelen van de interventie en kwaliteit van het bewijs

De twee placebo gecontroleerde en gerandomiseerde, maar kleine, studies rapporteerden gunstige effecten van een IA leukocyten-arme PRP injectie ten opzichte van placebo bij artrose van de knie op de uitkomsten pijn en fysiek functioneren; de effecten zijn al klinisch relevant op de korte termijn en houden over een periode van minstens zes maanden aan (Kanchanatawan 2016). De enige gerandomiseerde en kleine studie met leukocyten-rijk PRP vertoonde geen effecten op pijn en fysiek functioneren ten opzichte van placebo (Kanchanatawan 2016). Er zijn geen gerandomiseerde effectiviteitsstudies beschikbaar ten aanzien van IA PRP injecties bij heupartrose. De bewijskracht voor effectiviteit van de interventie met leukocyten-arm PRP bij knieartrose is echter laag vanwege de disbalans tussen de groepen bij aanvang van de studies en het geringe totale aantal patiënten in de studies (15 tot 25 patiënten per studiearm). Bovendien is er in de grootste studie, hoewel als blind aangeduid, onduidelijkheid over de blinding omdat de blinderingsprocedure niet is beschreven en de placebogroep zelfs een toename van pijn vertoont (Patel 2013). Gewoonlijk is in dergelijke geblindeerde studies met injecties in artrosepatiënten dat de placebogroep een afname van de pijn vertoont (placebo-effect; Zhang 2008). De IA PRP injectie is nog maar in drie gerandomiseerde studies met placebo vergeleken, maar in een groter aantal studies met andere IA-injecties, vooral met hyaluronzuur. In de meest recente en grootste systematische review vond men 11 gerandomiseerde studies die IA PRP injecties hadden vergeleken met IA hyaluronzuur injecties (Shen 2017). Acht van deze studies hadden een hoge risk of bias, de andere een matige risk of bias. Shen rapporteerde vergelijkbare effecten in twee studies, en betere effecten op pijn en fysiek functioneren na de IA PRP injecties dan na de HA-injecties in de 9 andere studies. Er was echter een grote variatie in de resultaten tussen de individuele studies (Shen 2017). Op basis van de eigen literatuuranalyse (zie Samenvatting literatuur) zijn we onzeker over het effect van intra-articulaire bloedplaatjes (PRP) injecties op het aantal patiënten met artrose van de heup dat (ernstige) adverse events ervaart, in vergelijking met geen interventie of placebo. De vijf gerandomiseerde die IA PRP vergeleken met IA hyaluronzuur en bijwerkingen rapporteerden, lieten geen verschil in bijwerkingen zien tussen de twee groepen (Kanchanatawan 2016). Voor meer zeldzame en ernstige bijwerkingen zijn de aantallen in de beschikbare studies sowieso veel te klein, maar waarschijnlijk is er bij IA PRP injecties hetzelfde kleine risico op een ernstige septische artritis na de injectie als bij IA injecties met andere producten (corticosteroïd of hyaluronzuur).

Effecten en bijwerkingen in bepaalde subgroepen

Twee studies, een ten opzichte van placebo en een ten opzichte van hyaluronzuur hebben gesuggereerd dat de subgroep van artrose patiënten die nog maar matige structurele veranderingen hebben, meer baat bij de PRP-injecties dan patiënten met meer ernstige structurele veranderingen (Montañez-Heredia 2016; Smith 2016). Deze suggestie berust echter slechts op zijdelings genoemde en slecht gerapporteerde post-hoc subgroep analyses in zeer kleine studies met alle risico's op bias van dien (Bennell 2017). Er zijn geen subgroepen gerapporteerd die mogelijk meer bijwerkingen van IA PRP injecties hebben.

Invloed van dosering en toedieningsvorm

Vooralsnog zijn er naast de effectiviteit en de bijwerkingen nog veel andere onduidelijkheden over de IA interventie met PRP bij artrose. Zo is er bijvoorbeeld geen standaardisatie van dit product met betrekking tot de concentratie van de bloedplaatjes en groeifactoren in het product, het toelaten van de leukocyten bij de bereiding, het gebruik van vers of ingevroren PRP, het gebruik van een anticoagulans bij de bereiding, het gebruik van vers of ingevroren PRP, en het aantal en de frequentie van de injecties. Binnen de beschikbare gerandomiseerde studies verschillen al deze factoren. Er zijn momenteel veel te weinig studies beschikbaar om te evalueren of al deze verschillende bereidingen en toedieningsvormen invloed hebben op het mogelijke effect (Kanchanatawan 2016). In een recente review over PRP injecties bij de management van artrose (Bennell 2017) werd op grond van de positieve studies met IA PRP (zowel ten opzichte van placebo als ten opzichte IA hyaluronzuur) overigens wel aanbevolen om in toekomstige studies in ieder geval verse PRP te gebruiken, leukocyten arme PRP (die wordt vervaardigt met een enkele langzame en korte centrifugatie van ongeveer 1500 rpm gedurende 5 tot 8 minuten), mogelijk met drie opeenvolgende injecties die wekelijks worden toegediend.

Waarden en voorkeuren van de patiënt

Het feit dat er met lichaamseigen en door centrifugatie meer met bloedplaatjes geconcentreerd bloed wordt behandeld is voor menig patiënt een goed aanvaardbare therapie. De werkgroep beveelt deze behandeloptie echter niet aan, tenzij in onderzoeksverband: voorlichting over het feit dat deze behandeling (nog) alleen in onderzoeksverband wordt aanbevolen is heel belangrijk.

Aanvaardbaarheid overige stakeholders, kosten, haalbaarheid

Hoewel deze therapie door diverse privéklinieken op grote schaal wordt aangeboden, vindt deze behandeling ook al op kleinere schaal binnen de reguliere zorg plaats, inclusief in huisartspraktijken. Voor het uitvoeren van een dergelijke behandeling heeft de behandelaar centrifuge apparatuur nodig, zal steriel gewerkt moeten worden, en gegarandeerd kunnen worden dat alleen patiënt eigen materiaal wordt gebruikt; de behandeling is hierdoor momenteel niet op elke kliniek of praktijk mogelijk. De meeste zorgverzekeraars vergoeden deze behandeling niet, tenzij hier speciale afspraken over zijn.

Rationale

Voorgaande afwegend kan men stellen dat er onvoldoende onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van deze interventies bij knieartrose, en dat onderzoek bij heup-artrose geheel ontbreekt. Kwalitatief betere studies zullen nodig zijn om uitspraken te doen over effectiviteit. Er worden weinig bijwerkingen van deze interventie gerapporteerd, maar de beschikbare studies zijn vaak te klein en niet opgezet om dit goed te bestuderen. De werkgroep is derhalve van mening dat intra-artculaire injecties met PRP voor de behandeling van artrose aan heup of knie niet kunnen worden aanbevolen, tenzij dit gebeurt in het kader van goed opgezet wetenschappelijk onderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Atchia I, Kane D, Reed MR, et al. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 ;70(1):110-6. doi: 10.1136/ard.2009.127183. Epub 2010 Nov 10. PubMed PMID: 21068096.
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231. Review. PubMed PMID: 25560713.
- Bedard NA, Pugely AJ, Elkins JM, et al. Insall Award: Do Intraarticular Injections Increase the Risk of Infection After TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 ;475(1):45-52. doi: 10.1007/s11999-016-4757-8. PubMed PMID: 26970991; PubMed Central PMCID: PMC5174022.
- Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 ;19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0652-x. Review. PubMed PMID: 28386761.
- Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res Ther*. 2011 Apr 5;13(2):213. doi: 10.1186/ar3299. Review. PubMed PMID: 21470393
- Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol*. 1994 ;33(5):464-8. PubMed PMID: 8173852.
- Charalambous CP, Prodromidis AD, Kwaees TA. Do intra-articular steroid injections increase infection rates in subsequent arthroplasty? A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Arthroplasty*. 2014 ;29(11):2175-80. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.013. Epub 2014 Aug 2. Review. PubMed PMID: 25201257.
- Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee--a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol*. 2003 ;22(6):386-90. Epub 2003 Oct 15. PubMed PMID: 14677011.
- Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Reijman M, et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: a 12-week blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212628. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212628. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29514801.
- Flanagan J, Casale FF, Thomas TL, et al. Intra-articular injection for pain relief in patients awaiting hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl*. 1988 ;70(3):156-7. PubMed PMID: 2457352.
- Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis*. 1995 ;54(5):379-81. PubMed PMID: 7794044.
- Hassan AS, Rao A, Manadan AM, et al. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. *J Clin Rheumatol*. 2017 ;23(8):435-442. doi: 10.1097/RHU.0000000000000588. PubMed PMID: 28926460.
- Hermans J, Bierma-Zeinstra SM, Bos PK, et al. The most accurate approach for intra-articular needle placement in the knee joint: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 ;41(2):106-15. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.02.007. Review. PubMed PMID: 22036252.
- Jüni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3. Review. PubMed PMID: 26490760.
- Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 ;24(5):1665-77. doi: 10.1007/s00167-015-3784-4. Epub 2015 Sep 19. Review. PubMed PMID: 26387122.
- Kullenberg B, Runesson R, Tuvhag R, et al. Intraarticular corticosteroid injection: pain relief in osteoarthritis of the hip? *J Rheumatol*. 2004 ;31(11):2265-8. PubMed PMID: 15517641.
- Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, et al. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007 ;56(7):2278-87. PubMed PMID: 17599747.
- Lomonte AB, de Moraes MG, de Carvalho LO, et al. Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intraarticular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-week Study. *J Rheumatol.* 2015 ;42(9):1677-84. doi: 10.3899/jrheum.150297. Epub 2015 Jul 1. PubMed PMID: 26136485.
- Luijsterburg PAJ, Bos PK, Bierma-Zeinstra SMA. Long-term Intra-articular Steroid Injections and Knee Cartilage. *JAMA.* 2017 Sep 26;318(12):1184. doi: 10.1001/jama.2017.11331. PubMed PMID: 28973606.
- Lyons C, Majeed A, Banarsee R. Effectiveness of high volume intra-articular injection of cortisone and lignocaine in osteoarthritis of the knee. Pilot study. *North & West London journal of general practice: NWLJGP* 2005;11(1): 238.
- Marsland D, Mumith A, Barlow IW. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *Knee.* 2014 Jan;21(1):6-11. doi: 10.1016/j.knee.2013.07.003. Epub 2013 Aug 12. Review. PubMed PMID: 23948421.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 16;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283. PubMed PMID: 28510679.
- McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ et al. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 ;24(9):1509-17. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.018. Epub 2016 Apr 30. Review. PubMed PMID: 27143362.
- Montañez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, et al. Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritic Knee Pain: A Randomized Clinical Trial in the Context of the Spanish National Health Care System. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 2;17(7). pii: E1064. doi: 10.3390/ijms17071064. PubMed PMID: 27384560
- Neustadt DH (1985). Intraarticular therapy for rheumatoid synovitis of the knee: Effects of the post-injection rest regimen. *Clin Rheum Prac* 3:65-68.
- NOV (2013). Hyaluronzuur injecties bij artrose van de knie. Richtlijndatabase. Link: richtlijndatabase.nl/richtlijn/hyaluronzuur_injecties_bij_artrose_van_de_knie (geraadpleegd op 22 jan 2018).
- Pal B, Morris J. Perceived risks of joint infection following intra-articular corticosteroid injections: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol.* 1999;18(3):264-5. PubMed PMID: 11206357.
- Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013 ;41(2):356-64. doi: 10.1177/0363546512471299. Epub 2013 Jan 8. PubMed PMID: 23299850.
- Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hip arthroplasty : is it safe? A systematic review. *Bone Joint J.* 2016 Aug;98-B(8):1027-35. doi: 10.1302/0301-620X.98B8.37420. Review. PubMed PMID: 27482013.
- Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, et al. ; OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol.* 2003 ;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.
- Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, et al. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 ;14(2):163-70. Epub 2005 Nov 14. PubMed PMID: 16290043.
- Ravi B, Escott BG, Wasserstein D, et al. Intraarticular hip injection and early revision surgery following total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 ;67(1):162-8. doi: 10.1002/art.38886. PubMed PMID: 25250699.
- Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia).* 2014 Sep 18;6(3):5405. doi:10.4081/or.2014.5405. eCollection 2014 Aug 8. PubMed PMID: 25317308.
- Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al., Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 ;48(2):370-7. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2003 ;48(11):3300. PubMed PMID: 12571845.
- Shemesh S, Heller S, Salai M, et al. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J.* 2011 ;13(12):757-60. PubMed PMID: 22332447.
- Shen L, Yuan T, Chen S, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017 Jan 23;12(1):16. doi: 10.1186/s13018-017-0521-3. Review. PubMed PMID: 28115016.

- Sibbitt WL Jr, Band PA, Kettwich LG, et al. A randomized controlled trial evaluating the cost-effectiveness of sonographic guidance for intra-articular injection of the osteoarthritic knee. *J Clin Rheumatol*. 2011 ;17(8):409-15. doi: 10.1097/RHU.0b013e31823a49a4. PubMed PMID: 22089991.
- Sibbitt WL Jr, Kettwich LG, Band PA, et al. Does ultrasound guidance improve the outcomes of arthrocentesis and corticosteroid injection of the knee? *Scand J Rheumatol*. 2012 ;41(1):66-72. doi: 10.3109/03009742.2011.599071. Epub 2011 Nov 21. PubMed PMID: 22103390.
- Sibbitt WL Jr, Peisajovich A, Michael AA, et al. AD. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections? *J Rheumatol*. 2009 ;36(9):1892-902. doi: 10.3899/jrheum.090013. Epub 2009 Jul 31. PubMed PMID: 19648304.
- Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med*. 2016 ;44(4):884-91. doi: 10.1177/0363546515624678. Epub 2016 Feb 1. PubMed PMID: 26831629.
- van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 ;24(7):1143-52. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.983. Epub 2016 Feb 2. PubMed PMID: 26836288.
- Waterbrook AL, Balcik BJ, Goshinska AJ. Blood Glucose Levels After Local Musculoskeletal Steroid Injections in Patients With Diabetes Mellitus: A Clinical Review. *Sports Health*. 2017 ;9(4):372-374. doi: 10.1177/1941738117702585. Epub 2017 Apr 10. Review. PubMed PMID: 28394710.
- Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, et al. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jan 3;282(6257):13-4. PubMed PMID: 6778548; PubMed Central PMCID: PMC1503778.
- Winfield J, Crawley JC, Hudson EA, et al. Evaluation of two regimens to immobilise the knee after injections of yttrium-90. *Br Med J*. 1979 Apr 14;1(6169):986-7. PubMed PMID: 435953; PubMed Central PMCID: PMC1598646.
- Wright V, Chandler GN, Morison RA, et al. Intra-articular therapy in osteo-arthritis; comparison of hydrocortisone acetate and hydrocortisone tertiary-butylacetate. *Ann Rheum Dis*. 1960 ;19:257-61. PubMed PMID: 13786828.
- Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, et al. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012 ;32(11):3391-6. doi: 10.1007/s00296-011-2188-0. Epub 2011 Nov 5. PubMed PMID: 22057944.
- Zhang W, Robertson J, Jones AC, et al. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2008 ;67(12):1716-23. doi: 10.1136/ard.2008.092015. Epub 2008 Jun 9. Review. PubMed PMID: 18541604.

Braces en voetortheses bij artrose aan de knie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van kniebraces en voetortheses in de behandeling van knieartrose?

Deelvragen

1. Wat is de waarde van kniebraces in de behandeling van knieartrose?
2. Wat is de waarde van voetortheses in de behandeling van knieartrose?

Aanbeveling

Overweeg een valgiserende kniebrace bij patiënten met symptomatische mediale tibiofemorale artrose bij onvoldoende effectiviteit van andere conservatieve behandelopties, en ernstige klachten (pijn en functieverlies).

- Een valgiserende kniebrace dient te worden voorgeschreven door een orthopedisch chirurg, revalidatiearts of sportarts.
- Een valgiserende kniebrace beoogt een gewrichtsvervangende operatie zo lang mogelijk uit te stellen, vooral bij de relatief jonge en actieve patiënt.

Overweeg een patellabrace bij patiënten met symptomatische patellofemorale artrose bij onvoldoende effectiviteit van andere conservatieve behandelopties, en ernstige klachten (pijn en functieverlies).

Gebruik geen wigvormige inlegzool voor de behandeling van mediale tibiofemorale artrose.

Inleiding

Over het algemeen worden kniebraces en inlegzooltjes voorgeschreven om pijn te verminderen en fysiek functioneren te verbeteren. Vaak zijn kniebraces en inlegzooltjes op een manier ontworpen om een gunstiger krachtenverdeling in het gewricht te bewerkstelligen. Zo spreekt men bijvoorbeeld over een valgiserende kniebrace wanneer deze beoogt het adductiemoment in de knie te verminderen en zodoende bij belasting minder ongunstige krachten op het mediale tibiofemorale compartiment bewerkstelligt. Er zijn ook variserende kniebraces met een tegengesteld effect, maar dit type kniebrace komt minder voor omdat bij patiënten met tibiofemorale artrose veel vaker het mediale compartiment is aangetast dan het laterale compartiment. Deze beide type kniebraces worden ook wel unloader (ontlastende) kniebraces genoemd, worden voorgeschreven door orthopedisch chirurgen, en zijn anders dan de gewone vrij verkrijgbare sportbraces. Voor patiënten met artrose van vooral het mediale tibiofemorale compartiment zijn vanwege dezelfde reden ook de wigvormige (valgiserende) inlegzooltjes ontwikkeld die tevens een gunstiger adductiemoment in de knie moeten bewerkstelligen. Naast de veronderstelde biomechanische werkingsmechanismen van kniebraces heeft men ook een werking door een verbeterde proprioceptie gesuggereerd. Voor patellofemorale artrose is een patella kniebrace ontwikkeld die de patella meer gelijkmatig over het femur laat schuiven en daardoor puntbelasting in patellofemorale gewricht zou moeten verminderen. Hoewel er diverse (vaak cross-sectionele) studies zijn die

gunstige effecten op adductiemomenten in de knie van deze kniebraces of inlegzooltjes rapporteren (Baghaei Roodsari 2017), is het vooral van belang of deze interventies met kniebraces of inlegzooltjes ook symptomatisch gunstige effecten kunnen bewerkstelligen.

Conclusies

Vergelijking- 1 (deelvraag- 1): kniebrace versus geen kniebrace

Laag¹ GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace zou mogelijk kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met mediale <i>tibiofemorale artrose</i> van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace). Een patellabrace zou mogelijk kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met <i>patellofemorale artrose</i> van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace); gebaseerd op een enkele studie met zeer korte follow-up van zes weken. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Brouwer 2006; Kirkley 1999; Müller-Rath 2011; Sattari 2011; Cherian 2015; Mont 2015; Ostrander 2016; Callaghan 2015)(patellofemorale artrose).</i>
Laag² GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace zou mogelijk kunnen resulteren in verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met mediale <i>tibiofemorale artrose</i> van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace). Een patellabrace zou mogelijk kunnen resulteren in een geringe verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met <i>patellofemorale artrose</i> van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace); gebaseerd op een enkele studie met zeer korte follow-up van zes weken. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a ;Brouwer 2006; Kirkley 1999; Müller-Rath 2011; Cherian 2015; Mont 2015; Ostrander 2016; Callaghan 2015) (patellofemorale artrose).</i>
Redelijk³ GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace resulteert waarschijnlijk niet in een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met mediale <i>tibiofemorale artrose</i> van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace). De effecten van een patellabrace op kwaliteit van leven bij patiënten met <i>patellofemorale artrose</i> van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace) zijn onbekend. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Brouwer 2006; Kirkley 1999), Cherian 2015; Mont 2015; Ostrander 2016).</i>

Redelijk⁴ GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace resulteert waarschijnlijk nauwelijks in adverse events (bijwerkingen of complicaties) bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace).
Laag⁴ GRADE	Er zijn aanwijzingen dat een patellabrace nauwelijks resulteert in adverse events (bijwerkingen of complicaties) bij patiënten met patellofemorale artrose van de knie, in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace); gebaseerd op een enkele studie met zeer korte follow-up van zes weken. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Brouwer 2006; Cherian 2015; Callaghan 2015) (patellofemorale artrose).</i>

Laag⁵ GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace lijkt te resulteren in een hoog percentage patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie die stoppen met de interventie , in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace). Een patellabrace lijkt te resulteren in een hoog percentage patiënten met patellofemorale artrose van de knie die stoppen met de interventie , in vergelijking met standaardzorg (geen kniebrace); gebaseerd op een enkele studie met zeer korte follow-up van zes weken. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Brouwer 2006; Cherian 2015; Mont 2015; Ostrander 2016; Callaghan 2015) (patellofemorale artrose).</i>
-----------------------------------	---

Vergelijking-2: voetorthese versus geen voetorthese (of neutrale voetorthese)

Redelijk⁶ GRADE	Een wigvormige inlegzool lijkt resulteert waarschijnlijk niet in pijnreductie bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een neutrale inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a ; Barrios 2009; Bennell 2011; Maillefert 2001) (extensie: Pham 2004); Sattari 2011; de Campos 2015; Hatef 2014.</i>
---------------------------------------	---

Hoog⁷ GRADE	Een wigvormige inlegzool resulteert niet in een verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een neutrale inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a ; Barrios 2009; Bennell 2011; Maillefert 2001 extensie: Pham 2004); de Campos 2015; Hatef 2014)</i>
-----------------------------------	---

Redelijk⁸ GRADE	Een wigvormige inlegzool resulteert waarschijnlijk niet in een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een neutrale inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Bennell 2011).</i>
---------------------------------------	---

Hoog⁹ GRADE	Een wigvormige inlegzool resulteert niet in een verbetering van de patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een neutrale inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Barrios 2009; Bennell 2011; Maillefert 2001 extensie: Pham 2004).</i>
-----------------------------------	---

Laag¹⁰ GRADE	Een wigvormige inlegzool lijkt niet of nauwelijks te resulteren in adverse events (bijwerkingen of complicaties) bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een neutrale inlegzool. <i>Bron: de Campos 2015.</i>
------------------------------------	---

Zeer Laag¹¹ GRADE	We zijn onzeker over het effect van een wigvormige inlegzool op het percentage patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie dat stopt met de interventie, in vergelijking met een neutrale inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; Maillefert 2001 extensie: Pham 2004; Hatf 2014).</i>
---	--

Vergelijking-3: kniebrace versus voetorthese

Laag¹² GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace lijkt niet te resulteren in pijnreductie bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een wigvormige inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; van Raaij 2010; Sattari 2011; Niazi 2014).</i>
------------------------------------	---

Redelijk¹³ GRADE	Een unloader valgiserende kniebrace resulteert waarschijnlijk niet in een verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een wigvormige inlegzool. <i>Bronnen: (Duivenvoorden 2015a; van Raaij 2010).</i>
--	--

Zeer Laag¹⁴ GRADE	We zijn onzeker over het effect van een unloader valgiserende kniebrace op het optreden van adverse events (bijwerkingen of complicaties) bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose van de knie, in vergelijking met een wigvormige inlegzool. <i>Bronnen: Niazi 2014.</i>
---	---

Alle vergelijkingen

Geen GRADE	Er is geen uitspraak mogelijk over de waarde van andere types kniebraces of (enkel)voetortheses.
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

Deelvraag-1: wat is de waarde van kniebraces in de behandeling van knieartrose?

Deelvraag-2: wat is de waarde van voetortheses in de behandeling van knieartrose?

De Cochrane SR (Duivenvoorden 2015a) is van goede kwaliteit (zie risk-of-biastabel), de SR includeert dertien RCT's (n= 1356 deelnemers). De meerderheid van deze RCT's bestudeert de effecten van kniebraces of voetortheses bij behandeling van mediale tibiofemorale artrose, slechts een RCT (Brouwer 2006) includeert ook patiënten met laterale tibiofemorale artrose. De overall conclusies uit de Cochrane SR hebben daarom betrekking op varus mediale (tibiofemorale) knieartrose. De primaire vergelijkingen die worden geanalyseerd zijn de vergelijking tussen kniebrace en standaard zorg (geen kniebrace), de vergelijking tussen voet/ enkel-orthese en standaard zorg (geen voet/ enkel-orthese of neutrale voet/ enkel-orthese), en de vergelijking tussen kniebrace en voet/ enkelorthese. Door grote klinische heterogeniteit (verschillen tussen interventies, controles, en tussen uitkomstmaten, meetinstrumenten, en lengte van follow-up) was het poolen van onderzoeksresultaten alleen verantwoord bij de vergelijking tussen twee typen voetortheses (inlegzolen): een wigvormige inlegzool en een neutrale inlegzool (meta-analyse van drie RCT's; zie 'Vergelijking-2 voetorthese versus geen voetorthese'). Duivenvoorden (2015a) analyseert de volgende uitkomstmaten: pijn, fysiek functioneren, stijfheid, kwaliteit van leven, falen van behandeling (noodzaak tot operatief ingrijpen), bijwerkingen en complicaties (adverse events), radiologische scores, therapietrouw en loopafstand. Percentage responders ontbreekt als uitkomstmaat en is daarom ook in onderstaande literatuuranalyse niet meegenomen.

De aanvullende studies. Het merendeel van de aanvullende studies includeert personen met varus mediale tibiofemorale artrose of personen met unicompartimentele tibiofemorale artrose (: mediale of laterale tibiofemorale artrose). Een RCT (Callaghan 2015) richt zich niet op tibiofemorale artrose maar op patellofemorale artrose (zie vergelijking-1 kniebrace versus geen kniebrace). In onderstaande literatuuranalyse worden de onderzoeksresultaten voor beide deelvragen per vergelijking samengevat en beoordeeld, waarbij de analyse is beperkt tot de belangrijkste (primaire) vergelijkingen (kniebrace versus geen kniebrace, voetorthese versus geen voetorthese, kniebrace versus voetorthese).

Vergelijking-1 (deelvraag-1): kniebrace versus geen kniebrace

Duivenvoorden (2015a) includeert vier RCT's (Brouwer 2006; Kirkley 1999; Müller-Rath 2011; Sattari 2011). De literatuurzoekactie leverde vier aanvullende RCT's op die voldeden aan de inclusiecriteria (Cherian 2015; Mont 2015; Ostrander 2016; Callaghan 2015). Zeven RCT's includeren volwassenen met unicompartimentele tibiofemorale artrose (Brouwer 2006; Cherian 2015; Mont 2015; Ostrander 2016) of mediale tibiofemorale artrose (Kirkley 1999; Müller-Rath 2011; Sattari 2011) en vergelijken een valgiserende kniebrace ('unloader') met standaardzorg (geen kniebrace). Een RCT (Callaghan 2015) vergelijkt een patellabrace met standaardzorg bij volwassenen met patellofemorale artrose. De studiegrootte varieert tussen 18 en 126 deelnemers, en de lengte van follow-up tussen zes weken en twaalf maanden.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Tibiofemorale artrose. **Brouwer** (2006; n=117 deelnemers) vindt geen verschil in pijnreductie (VAS 0-10 schaal) tussen interventie en controle: gemiddeld groepsverschil (mean difference, MD) bij twaalf maanden follow-up, MD= 0,0 (95% betrouwbaarheidsinterval, 95%BI= (-0,8; 0,8); statistisch niet significant). De studie is van redelijke methodologische kwaliteit (lage RoB). **Kirkley** (1999; n=119 deelnemers, 3 groepen) vindt een statistisch significant en klinisch relevant grotere pijnreductie (WOMAC-pijnscore 0-500 mm schaal) in de

kniebracegroep na zes maanden follow-up: MD= -56,3 ($p = 0,001$). De studie is echter van lage methodologische kwaliteit (hoog RoB). **Müller-Rath** (2011; $n=33$ deelnemers) rapporteert een statistisch significante verbetering in VAS-pijnscore tijdens zestien weken follow-up in de kniebracegroep en geen verbetering ten opzichte van baseline in de controlegroep. Een statistische vergelijking tussen de behandelgroepen ontbreekt echter, en de studie is van lage methodologische kwaliteit. **Sattari** (2011; $n=60$ deelnemers, 3 groepen) vindt een statistisch significant en klinisch relevant grotere pijnreductie (VAS 0-10 schaal) in de kniebracegroep na negen maanden follow-up: MD= -2,8 (95%BI= (-3,6;-2,0)). De studie is van lage kwaliteit (hoog RoB).

Aanvullende studies. **Cherian** (2015; $n=52$ deelnemers) vindt een statistisch significant en klinisch relevant grotere pijnreductie (VAS 0-10 schaal) in de kniebracegroep na drie maanden follow-up: MD= -1,8 ($p=0,006$). De studie is van lage methodologische kwaliteit (hoog RoB). **Mont** (2015; $n=18$ deelnemers) vindt geen statistisch significant verschil in pijnreductie (VAS 0-10) na drie maanden follow-up: MD= 0,77 in het voordeel van de controle ($p= 0,44$). De studieomvang is echter zeer gering, en de methodologische kwaliteit laag (hoog RoB). **Ostrander** (2016; $n=31$ deelnemer) vindt een statistisch significant en klinisch relevant voordeel voor de kniebrace-interventie bij zes maanden follow-up, gemeten op zowel de VAS pijnschaal (VAS 0-100) en KOOS-pijnschaal (0-100): respectievelijk MD= 12 ($p=0,02$), en MD= 10.2 ($p < 0,001$). Ook deze studie is echter van lage methodologische kwaliteit (hoog RoB).

Patellofemorale artrose. **Callaghan** (2015; $n=126$ deelnemers) vindt een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant grotere pijnreductie bij zes weken follow-up, gemeten op de VAS-pijnschaal (VAS 0-10) en KOOS-pijnschaal (0-100): respectievelijk MD = -1,3 (95%BI= (-2,0; -0,7)) en MD= 5,7 (95%BI= (0,6; 10,8)). Deze studie is van redelijke methodologische kwaliteit (laag RoB) maar kent een zeer korte follow-up van slechts zes weken.

Samenvattend. Slechts een van de zeven onderzoeken naar de effectiviteit van een valgisierende kniebrace op gewrichtspijn bij mediale tibiofemorale artrose is van acceptabele methodologische kwaliteit. Deze studie (Brouwer 2006) laat geen effect zien van de kniebrace in vergelijking met standaardzorg op de uitkomstmaat pijn bij een follow-up duur van twaalf maanden. Van de overige zes studies (allen van lage methodologische kwaliteit) laten vijf een statistisch significant voordeel zien voor de kniebrace bij een follow-up duur van drie tot negen maanden, waarbij de effectgrootte klinische relevant lijkt. In een studie wordt een statistisch niet significant voordeel van de controle-interventie gerapporteerd. De enige studie naar het effect van een kniebrace bij patellofemorale artrose Callaghan (2015) is van redelijke kwaliteit (lage RoB) en geeft een statistisch significante en mogelijk klinisch relevant voordeel te zien voor de patellabrace, maar dit betreft wel een onderzoek met zeer korte follow-up (zes weken).

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Tibiofemorale artrose. **Brouwer** (2006; $n=117$ deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt geen verschil in fysiek functioneren (HSS-functiescore; 0-100 schaal) tussen interventie en controle na twaalf maanden follow-up: MD= 1, 0 (95%BI= (-3,0; 5,0)). **Kirkley** (1999; $n=119$ deelnemers, 3 groepen; lage kwaliteit) vindt statistisch significant en klinisch relevant beter fysiek functioneren (WOMAC-functiescore 0-500 mm schaal) in de kniebracegroep na zes maanden follow-up: MD= 163,7 ($p = 0,004$). **Müller-Rath** (2011; $n=33$ deelnemers; lage kwaliteit) rapporteert een statistisch significante verbetering in fysiek functioneren (Tegner, Insal, Lequesne and WOMAC-functie scores) na vier maanden follow-up in de kniebracegroep en geen verbetering ten opzichte van baseline in de controlegroep. Een statistische vergelijking tussen de behandelgroepen ontbreekt echter.

Aanvullende studies. **Cherian** (2015; n=52 deelnemers; lage kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil tussen interventie en controle na drie maanden follow-up gemeten met de KSS-functiescore (0-100 schaal): MD= -0,3. Als fysiek functioneren wordt gemeten met de LEFS (lower extremity functional scale, 0-80 schaal; Noble 2012), is er wel sprake van statistisch significant en klinisch relevant betere fysiek functioneren in de kniebracegroep: MD= +11,8 (p= 0,009). **Mont** (2015; n=18 deelnemers; lage kwaliteit) vindt geen statistisch significant verschil in fysiek functioneren na drie maanden follow-up, gemeten met zowel de KSS-functieschaal (0-100) als LEFS (0-80): respectievelijk MD= -14,5 (p= 0,3) en MD= -1,8 (p= 0,63), beide in het voordeel van de controle. De studieomvang is zeer gering. **Ostrander** (2016; n=31 deelnemers; lage kwaliteit) vindt een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant voordeel voor de kniebrace-interventie bij zes maanden follow-up, gemeten op de KOOS-functieschaal voor activiteiten in het dagelijks leven (KOOS-ADL; 0-100 schaal): MD= 8,3 (p=0,008). Op de KOOS-functieschaal voor sport en recreatie (KOOS-Sport/Rec; 0-100 schaal) wordt geen statistisch significant verschil waargenomen: MD= 4,3 in het voordeel van de kniebrace (p= 0,42).

Patellofemorale artrose. **Callaghan** (2015; n=126 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een statistisch significant maar waarschijnlijk niet klinisch relevant voordeel voor de kniebrace-interventie bij zes weken follow-up, gemeten op de KOOS-functieschaal voor algemeen dagelijkse activiteiten (KOOS-ADL; 0-100 schaal): MD= 4,5 (95%BI= (0,5; 8,5)). Deze studie kent een zeer korte follow-up van slechts zes weken.

Samenvattend. Slechts een van de zes onderzoeken naar de effectiviteit van een valgiserende kniebrace op fysiek functioneren bij mediale tibiofemorale artrose is van acceptabele methodologische kwaliteit. Deze studie (Brouwer 2006) laat geen effect zien van de kniebrace in vergelijking met standaard zorg op de uitkomstmaat fysiek functioneren bij een follow-up duur van twaalf maanden. Van de overige vijf studies (allen van lage methodologische kwaliteit) laten vier een statistisch significant voordeel zien voor de kniebrace bij een follow-up duur van drie tot zes maanden, waarbij de effectgrootte mogelijk klinisch relevant is. Bij twee van deze studies hangt het resultaat, wel of geen statistisch significant voordeel voor de kniebrace-interventie, af van het gebruikte meetinstrument. In een studie wordt geen statistisch significant verschil tussen kniebrace en controle gerapporteerd. De enige studie naar het effect van een kniebrace bij patellofemorale artrose (Callaghan 2015) is van redelijke kwaliteit (lage RoB) en geeft een statistisch significant maar waarschijnlijk niet klinisch relevant voordeel te zien voor de patellabrace, maar dit betreft wel een onderzoek met zeer korte follow-up (zes weken).

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Tibiofemorale artrose. **Brouwer** (2006; n=117 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt geen verschil in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (EuroQol; 0-1 schaal) tussen interventie en controle na twaalf maanden follow-up: MD= -0,04 (95%BI= (-0,12; 0,04)). **Kirkley** (1999; n=119 deelnemers, 3 groepen; lage kwaliteit) rapporteert een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant betere kwaliteit van leven, maar meet dit met de WOMAC-totaalscore (0-2400 schaal) wat eigenlijk geen uitkomstmaat voor kwaliteit van leven is maar een artrose specifieke PROMS voor fysiek functioneren, pijn en stijfheid: verschil in WOMAC-totaalscore tussen interventie en controle na zes maanden follow-up is MD= 257 (p = 0,001).

Aanvullende studies. **Cherian** (2015; n=52 deelnemers; lage kwaliteit) vindt een statistisch niet significant verschil tussen interventie en controle na drie maanden follow-up op beide subschalen van de SF-36 vragenlijst: MD= -3,8 (SF-36 Fysiek, 0-100 schaal; p= 0,45), en MD= -6,3 (SF-36 Mentaal, 0-100 schaal; p= 0,45), beide in het voordeel van de controle. **Mont** (2015; n=18 deelnemers; lage kwaliteit) vindt eveneens geen statistisch

significante verschillen met de SF-36 vragenlijst na drie maanden follow-up: MD= 1,2 (SF-36 Fysiek; $p= 0.45$) en MD= -9.4 (SF-36 Mentaal, 0-100 schaal; in het voordeel van de controle, $p= 0.08$). De studieomvang is zeer gering.

Ostrander (2016; $n=31$ deelnemers; lage kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KOOS-QoL, 0-100 schaal) tussen interventie en controle bij zes maanden follow-up: MD= 1,3 ($p=0.72$).

Aanvullende studies. Er zijn geen aanvullende studies gevonden die aan de selectiecriteria voldoen en de uitkomstmaat kwaliteit van leven rapporteren.

Patellofemorale artrose. **Callaghan** (2015) rapporteert kwaliteit van leven niet als uitkomstmaat.

Samenvattend. Slechts een van de vijf onderzoeken naar de effectiviteit van een valgiserende kniebrace op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij mediale tibiofemorale artrose is van acceptabele methodologische kwaliteit. Deze studie (Brouwer 2006) laat geen effect zien van de kniebrace in vergelijking met standaard zorg op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij een follow-up duur van twaalf maanden. Van de overige vier studies (allen van lage methodologische kwaliteit) laten drie studies eveneens geen statistisch significant voordeel zien voor de kniebrace bij een follow-up duur van drie tot zes maanden. Bij een studie wordt een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant voordeel voor de kniebrace geconstateerd (op basis van de WOMAC-totaalscore). De enige studie naar het effect van een kniebrace bij patellofemorale artrose (Callaghan 2015) rapporteert geen kwaliteit van leven als uitkomstmaat.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Tibiofemorale artrose. **Brouwer** (2006; $n=117$ deelnemers; redelijke kwaliteit) rapporteert geen ernstige adverse events (AE's). Wel stopt 40% van de deelnemers met de kniebracebehandeling en 25% met de controlebehandeling, meestal (in 74% van de gevallen) vanwege een ervaren gebrek aan effect van de interventie. Andere redenen om met de interventie te stoppen (in de kniebracegroep) waren huidirritatie (3%) en slechte pasvorm (3%). **Kirkley** (1999), **Müller-Rath** (2011) en **Sattari** (2011) rapporteren adverse events niet als uitkomstmaat.

Aanvullende studies. **Cherian** (2015; $n=52$ deelnemers; lage kwaliteit) vindt geen ernstige AE's. Twee deelnemers in de kniebracegroep (8%) ondervinden huidirritaties, een deelnemer stopt vanwege deze huidirritaties. **Mont** (2015; $n=18$ deelnemers; lage kwaliteit) rapporteert AE's niet als uitkomstmaat. **Ostrander** (2016; $n=31$ deelnemers; lage kwaliteit) rapporteert eveneens AE's niet als uitkomstmaat. Vier deelnemers in de kniebracegroep (16%) stopt vanwege ondervonden hinder bij het dragen van de kniebrace.

Patellofemorale artrose. **Callaghan** (2015; $n=126$ deelnemers; redelijke kwaliteit) meldt een ernstige AE, zwelling aan beide benen, maar deze AE wordt beoordeeld als niet gerelateerd aan de interventie. Zeven deelnemers (11%) stoppen met de patellabrace behandeling en 3% met de controlebehandeling, maar stoppen lijkt niet direct gerelateerd aan de interventie. Deze studie kent een zeer korte follow-up van slechts zes weken.

Samenvattend. Slechts drie van de acht studies rapporteren de uitkomstmaat adverse events. Er worden geen ernstige AE's gevonden die te relateren zijn aan de interventie. Twee studies zijn van acceptabele methodologische kwaliteit (Brouwer 2006; Callaghan 2015). In Brouwer (2006) stopt 40% van de deelnemers met de valgiserende kniebrace behandeling en 25% met de controlebehandeling. Stoppen was meestal vanwege een ervaren gebrek aan effect van de interventie, maar 6% van de deelnemers in de kniebracegroep

stopt vanwege huidirritaties of slechte pasvorm. In Callaghan (2015) stoppen zeven deelnemers (11%) met de patellabrace behandeling en 3% met de controlebehandeling, maar stoppen lijkt niet gerelateerd aan de interventie.

Therapietrouw (compliance; withdrawal from trial; belangrijke uitkomstmaat)

In hoeverre de patiënten de instructies met betrekking tot het dragen van de kniebrace ook daadwerkelijk volgen wordt niet gerapporteerd. Wel is er in een aantal RCT's sprake van een hoog percentage deelnemers die stoppen met de interventie of verloren gaan voor follow-up: 40% van de deelnemers in de kniebracegroep in Brouwer (2006) en Ostrander (2016), en 10 tot 18% van de deelnemers in de kniebracegroep in de overige RCT's (Cherian 2015; Mont 2015; Callaghan 2015).

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals responderanalyses, tijd tot chirurgische interventie, en kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven in de systematische review van Duivenvoorden (2015a).

Vergelijking-2 (deelvraag-2): voetorthese versus geen voetorthese (of neutrale voetorthese)

Duivenvoorden (2015a) includeert vier RCT's (Barrios 2009; Bennell 2011; Maillefert 2001 (extensie: Pham 2004); Sattari 2011). Deze RCT's vergelijken een wigvormige ('laterally wedged insole') met geen inlegzool (Sattari 2011) of met een neutrale (niet-wigvormige) inlegzool (Barrios 2009; Bennell 2011; Maillefert 2001). De literatuurzoekactie leverde twee aanvullende RCT's op die voldeden aan de inclusiecriteria (de Campos 2015; Hatef 2014), beide RCT's betreffen de vergelijking tussen een wigvormige inlegzool en een neutrale inlegzool. In alle gevallen includeren de RCT's volwassenen met *mediale tibiofemorale artrose*.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Wigvormige inlegzool versus geen inlegzool

Sattari (2011; n=60 deelnemers, 3 groepen; lage kwaliteit) vindt een statistisch significant en klinisch relevant grotere pijnreductie (VAS 0-10 schaal) bij gebruik van de wigvormige inlegzool na negen maanden follow-up: MD= -1,6 (95%BI= (-2,3; -0,9)).

Wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Barrios (2009; n=66 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in pijnreductie (WOMAC-pijnscore, 0-100 schaal) tussen interventie en controle na twaalf maanden follow-up: MD= -2,5 (95%BI= (-13,5; 8,5)). **Bennell** (2011; n=200 deelnemers; goede kwaliteit) vindt eveneens een gering en statistisch niet significant verschil tussen interventie en controle (WOMAC-pijnscore, 0-100 schaal) na twaalf maanden follow-up: MD= 1,0 (95%BI= (-3,8; 5,8)). **Maillefert** (2001; n=156 deelnemers; lage kwaliteit) rapporteert een statistisch significant en klinisch relevant verschil in pijnreductie (WOMAC-pijnscore, 0-100 schaal) na zes maanden follow-up: MD= 6,4 (95%BI= (0,0; 12,9)) in het voordeel van de controle-interventie. Een meta-analyse van de resultaten van Barrios (2009), Bennell (2011) en Maillefert (2001 (extensie: Pham 2004)) bij twaalf maanden follow-up (Duivenvoorden 2015a) geeft een gering en statistisch niet significant verschil te zien in pijnreductie (WOMAC-pijnscore, 0-100 schaal) tussen wigvormige en neutrale inlegzool: MD= 0,9 (95%BI= (-2,9; 4,7); totaal 358 deelnemers).

Aanvullende studies: wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

De Campos (2015; n=59 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in pijnreductie na zes maanden follow-up, gemeten op de VAS-pijnschaal (VAS 0-100) en WOMAC-pijnschaal (0-20): respectievelijk MD= -3,9 en MD= -0,9 beide in het voordeel van de controle-interventie (p-waarden worden niet gespecificeerd). **Hatef** (2014; n=150 deelnemers; lage kwaliteit) vindt een statistisch significant en klinisch relevant grotere pijnreductie (VAS 0-100) bij gebruik van de wigvormige inlegzool na twee maanden follow-up: MD= -23 (p-waarde wordt niet gespecificeerd).

Samenvattend. Een studie (Sattari 2011) vindt een statistisch significant en klinisch relevant voordeel voor een wigvormige inlegzool in vergelijking met geen inlegzool bij negen maanden follow-up. Sattari (2011) is echter van lage methodologische kwaliteit. Vijf studies vergelijken een wigvormige inlegzool met een neutrale inlegzool. Twee studies zijn van lage methodologische kwaliteit en rapporteren een statistisch significant voordeel voor de wigvormige inlegzool (Hatef 2014; twee maanden follow-up), of juist voor de neutrale inlegzool (Maillefert 2001; extensie: Pham 2004; 6 tot 24 maanden follow-up). De overige drie RCT's (Barrios 2009; Bennell 2011; de Campos 2015) zijn van redelijke tot goede methodologische kwaliteit en vinden een gering en statistisch niet significant verschil in pijnscores tussen wigvormige en neutrale inlegzool bij 6 tot 12 maanden follow-up.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Wigvormige inlegzool versus geen inlegzool

Sattari (2011) rapporteert fysiek functioneren niet als uitkomstmaat.

Wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Barrios (2009; n=66 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in fysiek functioneren (WOMAC-functiescore, 0-100 schaal) tussen interventie en controle na twaalf maanden follow-up: MD= 1,4 (95%BI= (-9,2; 12,0)). **Bennell** (2011; n=200 deelnemers; goede kwaliteit) vindt eveneens een gering en statistisch niet significant verschil tussen interventie en controle (WOMAC-functiescore, 0-100 schaal) na twaalf maanden follow-up: MD= 1,0 (95%BI= (-4,1; 6,1)). **Maillefert** (2001; n=156 deelnemers; lage kwaliteit) rapporteert ook een statistisch niet significant verschil in fysiek functioneren (WOMAC-functiescore, 0-100 schaal) na zes maanden follow-up: MD= 0,6 (95%BI= (-6,9; 8,1)). Een meta-analyse van de resultaten van Barrios (2009), Bennell (2011) en Maillefert (2001 extensie: Pham 2004) bij twaalf maanden follow-up (Duivenvoorden 2015a) geeft een gering en statistisch niet significant verschil te zien in fysiek functioneren (WOMAC-functiescore, 0-100 schaal) tussen wigvormige en neutrale inlegzool: MD= 0,9 (95%BI= (-3,0; 4,9); totaal 358 deelnemers).

Aanvullende studies: wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

De Campos (2015; n=59 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in fysiek functioneren (Lequesne totaal score, 0-24 schaal) tussen interventie en controle na zes maanden follow-up: MD= 0,5 (p-waarde wordt niet gespecificeerd). **Hatef** (2014; n=150 deelnemers; lage kwaliteit) vindt statistisch significant en klinisch relevant beter fysiek functioneren (Edinburgh Knee Function Scale, EKFS; 1-36 schaal) bij gebruik van de wigvormige inlegzool na twee maanden follow-up: MD= -7 (p-waarde wordt niet gespecificeerd).

Samenvattend. Er zijn geen studies gevonden die fysiek functioneren analyseren en een wigvormige inlegzool vergelijken met geen inlegzool. Vijf studies vergelijken een wigvormige inlegzool met een neutrale inlegzool en rapporteren fysiek functioneren. Een studie van lage methodologische kwaliteit vindt een statistisch significant en klinisch relevant voordeel voor de wigvormige inlegzool (Hatef 2014); twee maanden follow-up). De overige vier

studies, waaronder drie studies met redelijke tot goede methodologische kwaliteit, vinden allen een gering en statistisch niet significant verschil in fysiek functioneren bij gebruik van een wigvormige inlegzool in vergelijking met een neutrale inlegzool bij 6 tot 24 maanden follow-up.

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Wigvormige inlegzool versus geen inlegzool

Sattari (2011) rapporteert kwaliteit van leven niet als uitkomstmaat.

Wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Slechts een studie (Bennell 2011; n=200 deelnemers; zie Duivenvoorden 2015a) rapporteert een kwaliteit van leven uitkomstmaat. **Bennell** (2011) is van goede methodologische kwaliteit en vindt bij twaalf maanden follow-up een gering en statistisch niet significant verschil in AQL score (Assessment of Quality of Life instrument; maximumscore 1.0) tussen wigvormige en neutrale inlegzool: MD= -0,01 (95%BI= (-0,05; 0,02)).

Aanvullende studies: wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Er zijn geen aanvullende studies gevonden die aan de selectiecriteria voldoen en de uitkomstmaat kwaliteit van leven rapporteren.

Gewrichtsstijfheid (belangrijke uitkomstmaat)

Wigvormige inlegzool versus geen inlegzool

Sattari (2011) rapporteert gewrichtsstijfheid niet als uitkomstmaat.

Wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Barrios (2009; n=66 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid (WOMAC-stijfheidsscore, 0-100 schaal) tussen interventie en controle na twaalf maanden follow-up: MD= 4,1 (95%BI= (-10,1; 18,3)). **Bennell** (2011; n=200 deelnemers; goede kwaliteit) vindt eveneens een gering en statistisch niet significant verschil tussen interventie en controle (WOMAC-stijfheidsscore, 0-100 schaal) na twaalf maanden follow-up: MD= 0,0 (95%BI= (-7,3; 7,3)). **Maillefert** (2001; n=156 deelnemers; lage kwaliteit) rapporteert ook gering en statistisch niet significant verschil in gewrichtsstijfheid (WOMAC-stijfheidsscore, 0-100 schaal) na zes maanden follow-up: MD= -1,1 (95%BI= (-9,0; 6,8)). Een meta-analyse van de resultaten van Barrios (2009), Bennell (2011) en Maillefert (2001; extensie: Pham 2004) bij twaalf maanden follow-up (Duivenvoorden 2015a) geeft een gering en statistisch niet significant verschil te zien in gewrichtsstijfheid (WOMAC-stijfheidsscore, 0-100 schaal) tussen wigvormige en neutrale inlegzool: MD= 0,07 (95%BI= (-5,0; 5,1); totaal 358 deelnemers).

Aanvullende studies: wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Er zijn geen aanvullende studies gevonden die aan de selectiecriteria voldoen en de uitkomstmaat gewrichtsstijfheid rapporteren.

Samenvattend. Er zijn geen studies gevonden die gewrichtsstijfheid analyseren en een wigvormige inlegzool vergelijken met geen inlegzool. Drie studies vergelijken een wigvormige inlegzool met een neutrale inlegzool en rapporteren gewrichtsstijfheid. Alle drie de studies, waaronder twee studies met redelijke tot goede methodologische kwaliteit, vinden een gering en statistisch niet significant verschil in gewrichtsstijfheid tussen wigvormige en neutrale inlegzool bij 6-24 maanden follow-up.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Wigvormige inlegzool versus geen inlegzool

Sattari (2011) rapporteert adverse events niet als uitkomstmaat.

Wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool (aanvullende studie)

Slechts een studie (**de Campos** 2015; n=59, zes maanden follow-up; redelijke kwaliteit) rapporteert adverse events: 15% van de deelnemers meldt enkelpijn, maar er was geen verschil in de frequentie van enkelpijn tussen een wigvormige en een neutrale inlegzool. Er werden geen ernstige adverse events gerapporteerd.

Therapietrouw (compliance; withdrawal from trial; belangrijke uitkomstmaat)

Wigvormige inlegzool versus geen inlegzool

Sattari (2011) rapporteert terapietrouw niet als uitkomstmaat.

Wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Maillefert (2001; n=156 deelnemers; lage kwaliteit) vond een statistisch significant betere terapietrouw bij het dragen van de wigvormige inlegzool (88% droeg de inlegzolen altijd) dan bij het dragen van de neutrale inlegzool (74% droeg de inlegzool altijd; $p = 0,03$) bij een follow-up van zes maanden. **Hatef** (2014; n=150 deelnemers; lage kwaliteit) vond daarentegen een lagere terapietrouw bij het dragen van de wigvormige inlegzool (49%) dan bij het dragen van de neutrale inlegzool (87%) bij een follow-up van twee maanden.

Aanvullende studies: wigvormige inlegzool versus neutrale inlegzool

Er zijn geen aanvullende studies gevonden die aan de selectiecriteria voldoen en de uitkomstmaat terapietrouw rapporteren.

Samenvattend. Twee studies, beide van lage methodologische kwaliteit, rapporteren terapietrouw maar presenteren een tegenovergesteld resultaat.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals responderanalyses, tijd tot chirurgische interventie, en kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven in de systematische review van Duivenvoorden (2015a).

Vergelijking-3 (beide deelvragen): kniebrace versus voetorthese

Duivenvoorden (2015a) includeert twee RCT's (van Raaij 2010; Sattari 2011). Deze RCT's vergelijken een valgiserende kniebrace (unloader kniebrace) met een wigvormige inlegzool. Er is een aanvullende studie gevonden (Niazi 2014), die eveneens een valgiserende kniebrace vergelijkt met een wigvormige inlegzool. In alle gevallen includeren de RCT's volwassenen met *mediale tibiofemorale artrose*.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Van Raaij (2010; n=91 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in pijnreductie (VAS-pijn, 0-10 schaal) tussen valgiserende kniebrace en wigvormige inlegzool bij zes maanden follow-up: MD= 0,2 (95%BI= (-1,15; 0,75)). **Sattari** (2011; n=60 deelnemers, 3 groepen; lage kwaliteit) vindt een klinisch relevant en statistisch significant grotere pijnreductie (VAS-pijn, 0-10 schaal) in de kniebracegroep bij negen maanden follow-up: MD= -2,8 (95%BI= (-3,6; -2,0)).

Aanvullende studies

Niazi (2014; n=120 deelnemers; lage kwaliteit) vindt een gering maar statistisch significant grotere pijnreductie (VAS-pijn, 0-10 schaal) in de kniebracegroep bij zes maanden follow-up: MD= -0,56 ($p = 0,047$).

Samenvattend. Twee studies (Sattari 2011; Niazi 2014) van lage methodologische kwaliteit vinden een statistisch significant voordeel voor de valgiserende kniebrace in vergelijking met een wigvormige inlegzool, bij een studie (Sattari 2011) is de effectgrootte ook klinisch relevant. De enige studie van redelijke methodologische kwaliteit (van Raaij 2010) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in pijnscore tussen kniebrace en wigvormige inlegzool.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Duivenvoorden (2015a) includeert een studie (van Raaij 2010). Er is geen aanvullende studie gevonden die aan de inclusiecriteria voldoet. Niazi (2014) vermeldt fysiek functioneren als uitkomstmaat maar rapporteert geen resultaten.

Van Raaij (2010; n=91 deelnemers; redelijke kwaliteit) vindt een gering en statistisch niet significant verschil in fysiek functioneren (WOMAC-functiescore, 0-100 schaal) na zes maanden follow-up: MD= 0,1 (95%BI= (-7,2; 0,75)).

Samenvattend. Er is slechts een studie beschikbaar (van Raaij 2010). Van Raaij (2010) is van redelijke methodologische kwaliteit en vindt een gering en statistisch niet significant verschil tussen valgiserende kniebrace en wigvormige inlegzool in het effect op fysiek functioneren.

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Deze uitkomstmaat wordt niet gerapporteerd in de geïnccludeerde studies van Duivenvoorden (2015a) nog in de aanvullende studies.

Gewrichtsstijfheid (belangrijke uitkomstmaat)

Deze uitkomstmaat wordt niet gerapporteerd in de geïnccludeerde studies van Duivenvoorden (2015a) nog in de aanvullende studies.

Adverse events (bijwerkingen, complicaties; belangrijke uitkomstmaat)

Deze uitkomstmaat wordt niet gerapporteerd in de studies geïnccludeerd in Duivenvoorden (2015a). Niazi (2014) meldt ipsilaterale zwelling van het been als voornaamste complicatie in de kniebrace groep (10% van de patiënten). Er werden geen ernstige adverse events gerapporteerd.

Therapietrouw (compliance; withdrawal from trial; belangrijke uitkomstmaat)

Deze uitkomstmaat wordt niet gerapporteerd in de geïnccludeerde studies van Duivenvoorden (2015a) nog in de aanvullende studies.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

Overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals responderanalyses, tijd tot chirurgische interventie, en kosten werden niet als uitkomstmaat beschreven in de systematische review van Duivenvoorden (2015a).

Overige vergelijkingen

Vergelijking-4 (deelvraag-1): kniebrace versus chirurgie

Geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Vergelijking-5 (deelvraag-2): voetorthese versus chirurgie

Geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per vergelijking en uitkomstmaat, en is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. Vervolgens is de bewijskracht verlaagd als er sprake was van relevante tekortkomingen op een of meerdere GRADE domeinen: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatiebias (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

Vergelijking-1 (deelvraag-1): kniebrace versus geen kniebrace

1. Gewrichtspijn. Tibiofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege voor RoB (5 van de 6 studies hebben een lage methodologische kwaliteit) en met 1 niveau vanwege inconsistentie (de enige studie van redelijke methodologische kwaliteit vindt geen effect van de interventie); de bewijskracht is LAAG. Patellofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (zeer korte follow-up van slechts zes weken) en 1 niveau vanwege imprecisie (een enkele studie); de bewijskracht is LAAG.
2. Fysiek functioneren. Tibiofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (5 van de 6 studies hebben een lage methodologische kwaliteit) en 1 niveau vanwege inconsistentie (de enige studie van redelijke methodologische kwaliteit vindt geen effect van de interventie); de bewijskracht is LAAG. Patellofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (zeer korte follow-up van slechts zes weken) en 1 niveau vanwege imprecisie (een enkele studie); de bewijskracht is LAAG.
3. Kwaliteit van leven. Tibiofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (5 van de 6 studies hebben een lage methodologische kwaliteit); de bewijskracht is REDELJK. Patellofemorale artrose: de uitkomstmaat wordt niet gerapporteerd (geen gradering).
4. Adverse events. Tibiofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (2 van de 3 studies hebben een lage methodologische kwaliteit); de bewijskracht is REDELJK. Patellofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (zeer korte follow-up van slechts zes weken) en 1 niveau vanwege imprecisie (een enkele studie); de bewijskracht is LAAG.
5. Therapietrouw. Tibiofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (3 van de 4 studies hebben een lage methodologische kwaliteit) en 1 niveau vanwege inconsistentie (grote variatie in resultaat); de bewijskracht is LAAG. Patellofemorale artrose: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege indirectheid (zeer korte follow-up van slechts zes weken) en 1 niveau vanwege imprecisie (een enkele studie); de bewijskracht is LAAG.

Vergelijking-2 (deelvraag-2): voetorthese versus geen voetorthese (of neutrale voetorthese)

6. Gewrichtspijn: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (3 van de 6 studies hebben een lage methodologische kwaliteit); de bewijskracht is REDELJK.
7. Fysiek functioneren: de bewijskracht is niet verlaagd en daarom HOOG.
8. Kwaliteit van leven: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (een enkele studie); de

bewijskracht is REDELIJK.

9. Gewrichtsstijfheid: de bewijskracht is niet verlaagd en daarom HOOG.
10. Adverse events: de bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (een enkele studie van geringe omvang); de bewijskracht is LAAG.
11. Therapietrouw: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (2 studies, beide van lage methodologische kwaliteit) en 2 niveaus vanwege ernstige inconsistentie (tegenstrijdig resultaat); de bewijskracht is ZEER LAAG.

Vergelijking-3 (beide deelvragen): kniebrace versus voetorthese

12. Gewrichtspijn: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (2 van 3 studies heeft een lage methodologische kwaliteit) en 1 niveau vanwege inconsistentie (tegenstrijdige resultaten); de bewijskracht is LAAG.
13. Fysiek functioneren: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (een enkele studie); de bewijskracht is REDELIJK.
14. Adverse events: de bewijskracht is met 1 niveau verlaagd vanwege RoB (enkele studie met lage methodologische kwaliteit) en 2 niveaus vanwege ernstige imprecisie (een enkele studie van geringe omvang); de bewijskracht is ZEER LAAG.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van het dragen van een kniebrace in vergelijking met geen kniebrace (alleen standaard zorg), een ander type kniebrace of een voetorthese (inlegzool, voet- of enkelorthese), of chirurgische behandeling, bij volwassen personen met klachten als gevolg van tibiofemorale of patellofemorale artrose aan de knie in de eerste of tweede lijn?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van het dragen van een voetorthese (inlegzool, voet- of enkelorthese) in vergelijking met geen voetorthese (alleen standaard zorg), een ander type voetorthese of een kniebrace, of chirurgische behandeling, bij volwassen personen met klachten als gevolg van tibiofemorale of patellofemorale artrose aan de knie in de eerste of tweede lijn?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiëntgerapporteerde gewrichtspijn (NRS, VAS; pijnschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC kneescore, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (op basis van patiëntgerapporteerde uitkomstmaten) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van respondercriteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, fysiek functioneren en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport,

vrijtijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

Op basis van een analyse van de minimaal klinisch relevante verschillen (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose') heeft de werkgroep besloten een MCID (minimal clinically important difference) te hanteren van 0,37 SD (standaarddeviaties) voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, overeenkomend met 7 tot 8 punten op een 0-100 meetschaal. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Bij aanvang van de richtlijnontwikkeling is een oriënterende zoekactie uitgevoerd naar systematische reviews en richtlijnen met betrekking tot conservatieve behandeling van artrose aan heup of knie (zie werkwijze onder het tabblad verantwoording). Deze oriënterende zoekactie leverde een recente Cochrane systematische review (SR) op, die de waarde van kniebraces en voetortheses bij behandeling van artrose aan de knie analyseert (Duivenvoorden 2015a) en de literatuur dekt tot maart 2014. In een gecombineerde zoekactie voor deelvraag-1 en deelvraag-2 is derhalve in de databases Medline (via OVID), Embase (via Elsevier) en de Cochrane Library (via Wiley) op 31 augustus 2016 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2014 naar (systematische reviews van) gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van kniebraces en voetortheses bij behandeling van mensen met knieartrose. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 138 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde vergelijkend onderzoek; volwassen personen met (tibiofemorale of patellofemorale) artrose van de knie; vergelijking van kniebrace of voetorthese met standaard zorg (geen kniebrace of voetorthese), met een ander type kniebrace of voetorthese, of met chirurgische behandeling. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 39 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 31 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 8 studies definitief geselecteerd.

Naast de Cochrane systematische review (Duivenvoorden 2015a) werden zeven aanvullende onderzoeken (RCT's) opgenomen in de literatuuranalyse (Callaghan 2015; de Campos 2015; Cherian 2015; Hatef 2014; Mont 2015; Niazi 2014; Ostrander 2016). Voor de beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) van de studies geïnccludeerd in de Cochrane systematische review en de studiekarakteristieken en resultaten wordt verwezen naar de respectievelijke systematische review (Duivenvoorden 2015a). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de *aanvullende* studies zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Overwegingen

Voor en nadelen van de interventie en kwaliteit van het bewijs

De meeste studies over valgiserende (unloader) kniebraces voor tibiofemorale artrose rapporteren klinisch relevante effecten van dergelijke kniebraces voor pijn en fysiek functioneren ten opzichte van geen kniebrace. Hetzelfde geldt voor het effect van een patellabrace op pijn in patiënten met patellofemorale artrose. Zowel de

kniebrace als de patellabrace resulteren nauwelijks in bijwerkingen. Een nadeel is echter wel, zoals ook bleek in de enige Nederlandse studie, dat binnen een jaar bijna de helft van de patiënten stopt met het dragen van een kniebrace vanwege het gebrek aan effect (Brouwer 2006). Een verkennende subgroepanalyse in dezelfde studie liet ook zien dat het effect van de kniebrace vooral lijkt op te treden in de patiënten met valgiserende kniebrace (de ruime meerderheid) ten opzichte van de patiënten met een variserende kniebrace. Tevens leek ook de ernst van de artrose de effecten te beïnvloeden, met meer effect van de behandeling in de personen met de ernstiger artrose (Brouwer 2006). Dergelijke subgroepeffecten moeten echter worden gerepliceerd in andere studies, maar geen enkele andere studie rapporteerde hierover.

De kwaliteit van de meeste studies over valgiserende of ontlastende kniebraces voor tibiofemorale artrose is laag; de overwegend positieve en klinisch relevante resultaten met betrekking tot pijn en fysiek functioneren in deze studies zijn daardoor mogelijk vertekend. Deze effecten lijken gering of afwezig in de enige studie van redelijke kwaliteit (niet van hoge kwaliteit omdat deze niet geblindeerd was). Een onduidelijkheid hierbij is dat de uitkomsttabel in de Cochrane review (Duivenvoorden 2015a) deze studie in zijn geheel meeneemt terwijl deze studie zowel patiënten includeerde met mediale tibiofemorale artrose als met laterale tibiofemorale artrose. In de oorspronkelijke studie zelf wordt gerapporteerd dat de effecten, vooral met betrekking tot fysiek functioneren, binnen deze studie hoger lagen voor de patiënten met mediale tibiofemorale artrose. Daarnaast waren in deze studie de uitgangswaarden niet hetzelfde aan het begin van de studie in de groep met kniebrace en zonder kniebrace (de kniebrace groep had bijvoorbeeld 1.1 punt meer pijn op de 0 tot 10 VAS), waardoor de effecten op nul lijken uit te komen terwijl de kniebrace wel meer verbeterde (0.81 punten op de 0-10 VAS na 12 maanden) dan de niet-brace groep zoals gerapporteerd in de oorspronkelijke studie (Brouwer 2006).

De enige studie die de patellabrace onderzocht was van redelijke kwaliteit (niet van hoge kwaliteit omdat deze niet geblindeerd was), maar had slechts een follow-up duur van 6 weken. Deze studie had naast de primaire symptomatische uitkomstmaat pijn ook een primaire structurele uitkomst gedefinieerd, namelijk de omvang van de beenmergleasies in het patellofemorale subchondrale bot vastgesteld met MRI. De studie vond een significante vermindering van de omvang van deze leasies in de kniebrace groep ten opzichte van de niet-brace groep.

De enige studie die een wigvormige inlegzool vergeleek met geen zool vond klinisch relevante effecten voor pijnvermindering, maar was van lage kwaliteit. Er zijn drie studies van redelijke tot goede kwaliteit die de effectiviteit van wigvormige inlegzooltjes onderzochten ten opzichte van neutrale inlegzooltjes, de andere twee waren van lage kwaliteit. Van deze studies rapporteerde de meerderheid van de studies geen betere effecten van wigvormige inlegzooltjes op pijn en fysiek functioneren dan van neutrale inlegzooltjes. De duidelijk grootste, namelijk met 200 deelnemers, en tevens goede kwaliteit studie op dit gebied die geen verschillen rapporteerde in pijn en fysiek functioneren liet tevens zien dat de effecten niet anders waren in de personen met milde radiologische artrose dan in de personen met ernstiger radiologische artrose (Bennell 2011). Dezelfde studie heeft ook het kraakbeenvolume van de mediale tibia gemeten op MRI's voor en na de interventies, en vond geen verschil in deze volumes na een jaar follow-up tussen de groepen.

Twee studies rapporteerden zelfs significant slechtere resultaten van het wigvormige inlegzooltje ten aanzien van pijn dan van het neutrale inlegzooltje. Ook de grote studie van Bennell (2006) die geen verschil in kniepijn rapporteerde, rapporteerde wel meer discomfort in de wigvormige inlegzool groep dan in de neutrale inlegzool

groep (47% versus 23%). Dit was vooral vanwege meer pijn in de voet en/of rug, en de slechte fit van de wigvormige zooltjes in de schoen.

Het gebrek aan klinische effecten van de wigvormige inlegzooltjes wordt soms toegeschreven aan juist de matige fit van de wigvormige zooltjes in de meeste schoenen. Vanwege dit feit zijn er schoenen ontwikkeld die eenzelfde ontlasting van het mediale compartiment zouden moeten bewerkstelligen. Een relatief kleine studie die een dergelijk ontwikkelde schoen vergeleek met een neutrale schoen kon geen verschil in ernst van de pijn aantonen op 6 en 12 maanden follow-up (Erhart 2010, 2012). Recent werd een grote studie gerapporteerd die ook een mediale tibiofemorale compartiment ontlastende schoen vergeleek met een neutrale schoen, en vond ook hier geen verschil in pijn en fysiek functioneren (Hinman 2016).

Samenvattend is er lage kwaliteit bewijs voor pijnreductie en verbetering van fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaten) bij gebruik van een kniebrace in vergelijking met geen kniebrace terwijl er redelijke kwaliteit bewijs is dat er nauwelijks sprake is van bijwerkingen of complicaties. Deze conclusies gelden zowel voor het gebruik van een valgiserende (unloader) kniebrace bij tibiofemorale artrose, als het gebruik van een patellabrace bij patellofemorale artrose. Wigvormige inlegzolen lijken daarentegen niet effectief: er is redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs dat wigvormige inlegzolen niet resulteren in pijnreductie of verbetering van fysiek functioneren bij tibiofemorale artrose.

Waarden en voorkeuren van patiënten, kosten, aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Unloader kniebraces worden door de patiënten niet altijd als comfortabel of esthetisch ervaren, sommige kniebraces zijn zelfs moeilijk onder een (strak zittende) broek te dragen of kunnen kleding beschadigen. Daarnaast lijken lang niet alle patiënten effecten te ervaren van een kniebrace en te stoppen met het dragen ervan. Een aantal patiënten heeft van tevoren al weinig vertrouwen in het effect van een kniebrace. Toch suggereert een recente studie dat een unloader kniebrace de noodzaak voor een knieoperatie kan uitstellen (en wellicht zelfs afstellen) en kosteneffectief is bij patiënten die op de wachtlijst staan voor knievervanging wanneer de duur van het gebruik van de kniebrace de vier maanden overschrijdt (Lee 2017). De meeste kniebraces, zoals de valgiserende kniebrace, kunnen echter slechts worden voorgeschreven door een orthopedisch chirurg of revalidatiearts. De kniebrace kan ook worden voorgeschreven door een sportarts, maar in de praktijk leidt dit soms tot problemen bij vergoeding door de zorgverzekeraar. Hierdoor zal een patiënt pas voor een kniebrace in aanmerking kunnen komen wanneer hij/zij is doorverwezen naar de tweede lijn.

Rationale (balans tussen voor- en nadelen van de interventie)

De valgiserende kniebrace heeft mogelijk positieve effecten op pijn en fysiek functioneren, en heeft vrijwel zeker geen bijwerkingen. Hoewel de kniebrace relatief duur is, is deze in ieder geval vergeleken met een operatieve ingreep aanzienlijk goedkoper en niet invasief of onomkeerbaar. De behandeling wordt overwogen wanneer andere conservatieve opties niet genoeg effect hebben gesorteerd, en kan bovendien mogelijk een gewrichtsvervanging uitstellen of zelfs afstellen. Hierdoor is deze optie bij voorkeur te overwegen voor de relatief jongere en actieve patiënt met mediale knieartrose waarbij het gunstig kan zijn om de operatie uit te stellen. De wigvormige inlegzool is relatief goedkoop maar lijkt geen effecten op pijn en fysiek functioneren te hebben en geeft bovendien veelvuldig nadelige neveneffecten zoals pijn in de voet of de rug en een slechte fit in de schoen. De werkgroep is dan ook van mening dat een valgiserende kniebrace bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose, en een patellabrace bij patiënten met patellofemorale artrose kan worden overwogen,

vooral in het geval andere conservatieve behandelingen zijn geprobeerd en niet voldoende lijken op te leveren. De werkgroep adviseert geen wigvormige inlegzolen voor te schrijven bij patiënten met mediale tibiofemorale artrose.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Baghaei Roodsari R, Esteki A, Aminian G, et al. The effect of orthotic devices on knee adduction moment, pain and function in medial compartment knee osteoarthritis: a literature review. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2017 ;12(5):441-449. doi: 10.3109/17483107.2016.1151952. Epub 2016 Mar 15. PubMed PMID: 26980073.
- Barrios JA, Crenshaw JR, Royer TD, et al. Walking shoes and laterally wedged orthoses in the clinical management of medial tibiofemoral osteoarthritis: a one-year prospective controlled trial. *Knee*. 2009;16(2):136-42. doi:10.1016/j.knee.2008.10.002. Epub 2008 Dec 21. PubMed PMID: 19097797.
- Bennell KL, Bowles KA, Payne C, et al. Lateral wedge insoles for medial knee osteoarthritis: 12 month randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 May 18;342:d2912. doi: 10.1136/bmj.d2912. PubMed PMID: 21593096; PubMed Central PMCID: PMC3100910.
- Brouwer RW, van Raaij TM, Verhaar JA, et al. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 ;14(8):777-83. Epub 2006 Mar 24. PubMed PMID: 16563810.
- Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE et al. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1164-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206376. Epub 2015 Jan 16. PubMed PMID: 25596158.
- Cherian JJ, Bhave A, Kapadia BH, et al. Strength and Functional Improvement Using Pneumatic Brace with Extension Assist for End-Stage Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized trial. *J Arthroplasty*. 2015 ;30(5):747-53. doi: 10.1016/j.arth.2014.11.036. Epub 2014 Nov 29. PubMed PMID: 25499679.
- De Campos GC, Rezende MU, Pasqualin T, et al. Lateral wedge insole for knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2015 133(1):13-9. doi: 10.1590/1516-3180.2013.6750002. Epub 2014 Oct 17. PubMed PMID: 25626851.
- Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015a Mar 16;(3):CD004020. doi: 10.1002/14651858.CD004020.pub3. Review. PubMed PMID: 25773267. (2015a)
- Duivenvoorden T, van Raaij TM, Horemans HL, et al. Do laterally wedged insoles or valgus braces unload the medial compartment of the knee in patients with osteoarthritis? *Clin Orthop Relat Res*. 2015b;473(1):265-74. doi: 10.1007/s11999-014-3947-5. Epub 2014 Sep 30. PubMed PMID: 25267266. (2015b)
- Erhart JC, Mündermann A, Elspas B, et al. Changes in knee adduction moment, pain, and functionality with a variable-stiffness walking shoe after 6 months. *J Orthop Res*. 2010 ;28(7):873-9. doi: 10.1002/jor.21077. PubMed PMID: 20058261.
- Erhart-Hledik JC, Elspas B, Giori NJ, et al. Effect of variable-stiffness walking shoes on knee adduction moment, pain, and function in subjects with medial compartment knee osteoarthritis after 1 year. *J Orthop Res*. 2012 ;30(4):514-21. doi: 10.1002/jor.21563. Epub 2011 Sep 23. PubMed PMID: 21953877.
- Hatef MR, Mirfeizi Z, Sahebari M, et al. Superiority of laterally elevated wedged insoles to neutrally wedged insoles in medial knee osteoarthritis symptom relief. *Int J Rheum Dis*. 2014 ;17(1):84-8. doi: 10.1111/1756-185X.12036. Epub 2013 Jan 28. PubMed PMID: 24472270.
- Hinman RS, Wrigley TV, Metcalf BR, et al. Unloading Shoes for Self-management of Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 20;165(6):381-9. doi: 10.7326/M16-0453. Epub 2016 Jul 12. PubMed PMID: 27398991.
- Kirkley A, Webster-Bogaert S, Litchfield R, et al. The effect of bracing on varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1999

;81(4):539-48. PubMed PMID: 10225800.

Lee PY, Winfield TG, Harris SR, et al. Unloading knee brace is a cost-effective method to bridge and delay surgery in unicompartmental knee arthritis. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017 Feb 21;2(1):e000195. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000195. eCollection 2016. PubMed PMID: 28879034; PubMed Central PMCID: PMC5569259.

Maillefert JF, Hudry C, Baron G, et al. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001 ;9(8):738-45. PubMed PMID: 11795993.

Mont MA, Cherian JJ, Bhavre A, et al. Unloader Bracing for Knee Osteoarthritis: A Pilot Study of Gait and Function. *Surg Technol Int*. 2015;27:287-93. PubMed PMID: 26680412.

Müller-Rath R, Cho HY, Siebert CH, et al. (Clinical and gait analytical investigation of valgus knee bracing in therapy for medial degenerative joint disease of the knee). *Z Orthop Unfall*. 2011 ;149(2):160-5. doi: 10.1055/s-0030-1249794. Epub 2010 Apr 13. German. PubMed PMID: 20391324.

Niazi NS, Niazi SNK, Niazi KNK, et al. Comparison of the effectiveness of knee braces and lateral wedge insole in the management of medial compartment knee osteoarthritis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2014;8(1):37-40. Link: http://www.pjmhsnline.com/2014/jan_march/ (geraadpleegd op 13 okt 2017).

Noble PC, Scuderi GR, Brekke AC, et al. Development of a new Knee Society scoring system. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(1):20-32. doi: 10.1007/s11999-011-2152-z. PubMed PMID: 22065240; PubMed Central PMCID: PMC3237986.

Ostrander RV, Leddon CE, Hackel JG, et al. Efficacy of Unloader Bracing in Reducing Symptoms of Knee Osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(5):306-11. PubMed PMID: 27552455.

Pham T, Maillefert JF, Hudry C, et al. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis. A two-year prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 ;12(1):46-55. PubMed PMID: 14697682.

Pham T, Van Der Heijde D, Lasserre M, et al. OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2003 ;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.

Sattari S, Ashraf A. Comparison of the effects of 3-point valgus knee support and lateral wedge insoles in medial compartment knee osteoarthritis. *Iran Red Crescent Med J* 2011; 13(9):624-628.

van Raaij TM, Reijman M, Brouwer RW, et al. Medial knee osteoarthritis treated by insoles or braces: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 ;468(7):1926-32. doi: 10.1007/s11999-010-1274-z. Epub 2010 Feb 23. PubMed PMID: 20177839; PubMed Central PMCID: PMC2881986.

Zorg op maat bij mensen met comorbiditeit, kwetsbare ouderen en fysiek actieve patiënten

Uitgangsvraag

Welke aanpassingen in de reguliere behandeling van patiënten met artrose aan de heup of knie zijn nodig bij specifieke subgroepen (patiënten met comorbiditeit, kwetsbare ouderen, fysiek actieve patiënten)?

Deelvragen

1. Wat is de waarde van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit en artrose aan heup of knie?
2. Wat is de waarde van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie bij kwetsbare ouderen met artrose aan heup of knie?
3. Hoe dient de zorg rondom specifieke subgroepen (kwetsbare ouderen; patiënten met comorbiditeit; fysiek actieve patiënten) met artrose aan heup of knie te worden georganiseerd?

Aanbeveling

Patiënten met comorbiditeit

Stem samen met de patiënt de behandeling van symptomatische artrose aan heup en/of knie af op relevante comorbiditeit zoals coronair lijden, hartfalen, diabetes mellitus, COPD en obesitas.

Let hierbij op de volgende aspecten:

- Bij een indicatie voor gesuperviseerde oefentherapie: bied op maat gesneden oefentherapie aan onder begeleiding van een fysiotherapeut of oefentherapeut met ervaring in de behandeling van patiënten met een complexe zorgvraag (ernstige comorbiditeit).
 - Oefentherapie dient afgestemd te zijn op de individuele patiënt, rekening houdend met de comorbiditeit, en tot stand te komen in overleg met de relevante medebehandelaars (zoals cardioloog, internist, longarts en revalidatiearts).
 - Doel van de op maat gesneden oefentherapie is om risico's van oefentherapie uit te sluiten en het huidige niveau van functioneren tenminste te behouden en zo mogelijk te verbeteren.
- Stem de zorg af met de overige behandelaars.
- Stem de medicamenteuze behandeling voor de artrose af op de somatische problematiek.
- Beoordeel de thuissituatie op mogelijke risico's en geef hierin advies, schakel indien relevant een ergotherapeut in.
- Beoordeel aanwezige hulpmiddelen op bruikbaarheid en geef hierin advies.

Kwetsbare ouderen

Stem samen met de patiënt en eventuele mantelzorger de behandeling van symptomatische artrose aan heup en/of knie af op de aanwezige kwetsbaarheid (frailty).

Let hierbij op de volgende aspecten:

- Bij een indicatie voor gesuperviseerde oefentherapie: bied op maat gesneden oefentherapie aan onder begeleiding van een fysiotherapeut of oefentherapeut met ervaring in de behandeling van patiënten met een complexe zorgvraag (kwetsbare ouderen).
 - Oefentherapie dient afgestemd te zijn op de individuele patiënt, rekening houdend met de aanwezige kwetsbaarheid, en tot stand te komen in overleg met de relevante medebehandelaars (zoals huisarts, specialist ouderengeneeskunde, geriater en revalidatiearts).
 - Doel van de op maat gesneden oefentherapie is om risico's van oefentherapie uit te sluiten en het huidige niveau van mobiliteit en zelfredzaamheid tenminste te behouden: kracht- en balans-training gericht op het functioneren.
 - Betrek de mantelzorg bij de oefentherapie, zeker bij patiënten met beperkte motivatie of beperkte leerbaarheid.
- Stem de zorg af met de overige behandelaars, bij voorkeur in een multidisciplinair overleg waaraan ook de huisarts deelneemt.
- Houd bij behandeling en informatieverstrekking rekening met functionele beperkingen zoals afgenomen visus en gehoor.
- Beoordeel de thuissituatie op mogelijke risico's zoals valrisico en geef hierin advies, schakel indien relevant een ergotherapeut in.
- Beoordeel aanwezige hulpmiddelen op bruikbaarheid en geef hierin advies.
- Doe een polyfarmaciecheck en staak waar mogelijk medicatie die het valrisico ernstig verhoogt (zie richtlijn Polyfarmacie bij ouderen; link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyfarmacie_bij_ouderen).
- Schakel *zo nodig een geriater of specialist ouderengeneeskunde in*.

Fysiek actieve patiënten

Stem samen met de patiënt de behandeling van symptomatische artrose aan heup en/of knie af op de wensen en verwachtingen van de fysiek actieve patiënt ten aanzien van werk, vrije tijd en sport.

Let hierbij op de volgende aspecten:

- Bij een indicatie voor gesuperviseerde oefentherapie: bied op maat gesneden oefentherapie aan onder begeleiding van een fysiotherapeut of oefentherapeut.
 - Oefentherapie dient afgestemd te zijn op de individuele patiënt, rekening houdend met de (jonge) leeftijd en fysieke mogelijkheden van de patiënt, en tot stand te komen in overleg met de relevante medebehandelaars (zoals huisarts, bedrijfsarts, sportarts en revalidatiearts).
 - Doel van de op maat gesneden oefentherapie moet zijn om het huidige niveau van functioneren en participatie tenminste te behouden en zo mogelijk te verbeteren.
- Schenk aandacht aan de voordelen van laag belastende activiteiten zoals fietsen en nordic walking.
- Breng de verwachtingen van de patiënt in kaart en creëer een realistisch verwachtingspatroon, onder andere met betrekking tot sportbeoefening en beroepsactiviteiten, de lange termijn prognose en eventuele toekomstige gewrichtsvervanging.
- Bespreek de voorkeur om in de meeste situaties gewrichtsvervanging zolang mogelijk uit te stellen.

- Beoordeel de werksituatie en geef adviezen over eventuele aanpassingen ter verlaging van de fysieke belasting, bij voorkeur onder begeleiding van een bedrijfsarts.
- Stimuleer een gezonde leefstijl, en betrek in dit advies ook de mogelijkheden van moderne hulpmiddelen zoals eHealth.

Inleiding

Deze richtlijnmodule richt zich op de waarde van aangepaste (op maat gesneden) oefentherapie bij twee belangrijke subgroepen, patiënten met comorbiditeit en kwetsbare ouderen. Daarnaast wordt in een derde meer algemene deelvraag aandacht besteed aan de organisatie van zorg. In deze deelvraag wordt ook stil gestaan bij de organisatie van zorg bij een andere belangrijke subgroep, de fysiek actieve patiënten met artrose aan heup of knie.

Patiënten met comorbiditeit en kwetsbare ouderen. Met de leeftijd neemt het risico van artrose van heup of knie toe. Ook is er vaak een toename van somatische aandoeningen gerelateerd aan de stijgende leeftijd. Met name hart- en vaatziekten, longaandoeningen, reuma, nierfunctiestoornissen en diabetes mellitus komen vaak voor, maar ook is er regelmatig sprake van cognitieve beperkingen of stemming gerelateerde klachten. Dit kan leiden tot polyfarmacie. Door de klachten als gevolg van artrose neemt de mobiliteit af, gaat de oudere conditioneel achteruit met functionele beperkingen tot gevolg. Ook is er een groter risico op vallen, en neemt het risico dat zij niet meer zelfstandig kunnen blijven wonen toe. Door het niet meer zelfstandig thuis kunnen wonen stijgen de zorgkosten. Een en ander leidt tot verlies van sociale contacten en eenzaamheid. Door de bovengenoemde complexe problematiek zullen ouderen niet altijd een intensief oefenprogramma kunnen doorlopen. In deze richtlijnmodule zoeken wij naar de meerwaarde van aangepaste oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit en artrose aan heup of knie.

Fysiek actieve patiënten met artrose aan heup of knie. Artrose bij fysiek actieve patiënten kan van invloed zijn op arbeid en sport. Risico op ziekteverzuim is aanwezig. Over operatieve behandeling zal vaker gesproken worden. Zij zullen zich wenden tot huisarts en/of fysiotherapeut, in tweede instantie tot ergotherapeut, sportarts, revalidatiearts of bedrijfsarts.

Conclusies

deelvraag 1: wat is de waarde van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit en artrose aan heup of knie?

Laag GRADE	Op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie zou mogelijk kunnen resulteren in pijnreductie bij patiënten met artrose aan de knie en comorbiditeit, in vergelijking tot standaard zorg zonder oefentherapie, op de korte termijn (12 weken na de interventie). Er is geen uitspraak mogelijk over de vergelijking tussen op maat gesneden (op de comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie en reguliere oefentherapie. Gegevens voor de langere termijn, en gegevens met betrekking tot patiënten met artrose aan de heup ontbreken. <i>Bron (de Rooij 2017)</i>
--------------------------	--

Laag GRADE	Op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie zou mogelijk kunnen resulteren in verbeterd fysiek functioneren bij patiënten met artrose aan de knie en comorbiditeit, in vergelijking tot standaard zorg zonder oefentherapie, op de korte termijn (12 weken na de interventie). Er is geen uitspraak mogelijk over de vergelijking tussen op maat gesneden (op de comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie en reguliere oefentherapie. Gegevens voor de langere termijn, en gegevens met betrekking tot patiënten met artrose aan de heup ontbreken. <i>Bron (de Rooij 2017)</i>
------------------------------	---

Laag GRADE	Op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie resulteert mogelijk <u>niet</u> in een verbetering van de fysieke kwetsbaarheid bij patiënten met artrose aan de knie en comorbiditeit, in vergelijking tot standaard zorg zonder oefentherapie, op de korte termijn (12 weken na de interventie). Er is geen uitspraak mogelijk over de vergelijking tussen op maat gesneden (op de comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie en reguliere oefentherapie. Gegevens voor de langere termijn, en gegevens met betrekking tot patiënten met artrose aan de heup ontbreken. <i>Bron (de Rooij 2017)</i>
------------------------------	---

deelvraag 2: wat is de waarde van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie bij kwetsbare ouderen met artrose aan heup of knie?

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie op pijnreductie bij kwetsbare ouderen met artrose aan de knie, in vergelijking tot standaard zorg zonder oefentherapie, op de korte termijn (12 weken na de interventie). Er is geen uitspraak mogelijk over de vergelijking tussen op maat gesneden (op de comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie en reguliere oefentherapie. Gegevens voor de langere termijn, en gegevens met betrekking tot patiënten met artrose aan de heup ontbreken. <i>Bron (de Rooij 2017)</i>
-----------------------------------	--

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie op fysiek functioneren bij kwetsbare ouderen met artrose aan de knie, in vergelijking tot standaard zorg zonder oefentherapie, op de korte termijn (12 weken na de interventie). Er is geen uitspraak mogelijk over de vergelijking tussen op maat gesneden (op de comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie en reguliere oefentherapie. Gegevens voor de langere termijn, en gegevens met betrekking tot patiënten met artrose aan de heup ontbreken. <i>Bron (de Rooij 2017)</i>
Zeer Laag GRADE	Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie op de fysieke kwetsbaarheid bij kwetsbare ouderen. <i>Bron (de Rooij 2017)</i>

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1 en 2: tailored (patient-centered) oefentherapie

Beschrijving studies

In de RCT van De Rooij (2017) konden de deelnemers en zorggevers niet worden geblindeerd, wat een risico op bias met zich mee kan brengen in de vorm van een mogelijke overschatting van het ware effect bij patiënt gerapporteerde uitkomstmaten. Overige vormen van bias lijken onwaarschijnlijk (zie Risk-of-biastabel). Voor deze trial werden in totaal 126 deelnemers met knieartrose gerekruteerd, waarvan 95 vrouwelijke deelnemers.

In de interventiegroep (n=63, waarvan 49 vrouwen) was bij aanvang van de studie de gemiddelde leeftijd 63,2 (SD: 8,4) jaar, de gemiddelde duur van kniesymptomen 8,59 (SD: 8,6) jaar, de gemiddelde BMI 36,0 (SD: 8,8) kg/m², en gebruikten 50 personen pijnmedicatie. Er waren in deze groep 26 personen met de score 0/1 op de Kellgren/Lawrence schaal (schaal: 0-4), 19 personen met de score 2, 10 personen met de score 3, en 8 personen met de score 4. De comorbiditeiten in de interventiegroep waren hartaandoeningen (n=24), diabetes mellitus type 2 (n=10), COPD (n=20), en obesitas (n=41).

De interventie werd uitgevoerd in de tweede lijn met fysiotherapeuten als zorggevers. Deze tweedelijns fysiotherapeuten (n=7, met 3 tot 25 jaar ervaring) waren gespecialiseerd in het behandelen van patiënten met complexe aandoeningen en werkten nauw samen met revalidatieartsen en reumatologen. De interventiegroep werd een 20 weken durend oefenprogramma voorgeschreven met 2 sessies a 30 tot 60 minuten per week en werd aangemoedigd om ook thuis oefeningen te doen. Het oefenprogramma bestond uit krachttraining, aerobe training en het oefenen van algemeen dagelijkse activiteiten (met flexibiliteits- en stabiliteitsoefeningen op indicatie) en werd aangepast op basis van de aanwezige comorbiditeiten van de individuele deelnemer. De oefentherapie werd aangepast door de frequentie, intensiteit, timing, en type van de oefening te adapteren aan

de aanwezige comorbiditeiten of werd er educatie en coaching naast de oefentherapie gegeven. Tijdens elke sessie werden de deelnemers gemonitord en werd de oefentherapie aangepast indien noodzakelijk werd geacht. Deelnemers voerden de oefeningen thuis gemiddeld 4 (SD 1,1) keer per week uit. In de interventiegroep ontvingen 3 personen een corticosteroïde injectie, waarvan er 2 personen op een later tijdstip ook een totale knieoperatie ondergingen.

In de controlegroep (n=63, waarvan 46 vrouwen) was bij aanvang van de studie de gemiddelde leeftijd 63,9 (SD: 21,4) jaar, de gemiddelde duur van kniesymptomen 9,4 (SD: 9,3) jaar, de gemiddelde BMI 35,0 (SD: 7,6) kg/m² en gebruikten 48 personen pijnmedicatie. Er waren 23 personen met de score 0/1 op de Kellgren/Lawrence schaal (schaal: 0 tot 4), 17 personen met de score 2, 9 personen met de score 3, en 14 personen met de score 4. De aanwezige comorbiditeiten in deze groep waren hartaandoeningen (n=21), diabetes mellitus type 2 (n=9), COPD (n=19), en obesitas (n=36).

De controlegroep werd op een 32 weken durende wachtlijst gezet voor dezelfde (op comorbiditeiten aangepaste) oefentherapie en mocht intussen doorgaan met de reguliere zorg die het eventueel reeds ontving, hoewel potentiële deelnemers geëxcludeerd werden wanneer er tot 3 maanden voor aanvang van de studie oefentherapie wegens knieartrose ontvangen werd. In de controle groep ontvingen 2 personen een corticosteroïde injectie, 1 persoon onderging een totale knie vervanging, en 11 personen ontvingen zonder opgave van reden behandeling van een fysiotherapeut.

Er werd na aanvang van de oefentherapie gemeten op 10 weken (tijdens de interventie), op 20 weken (direct na de interventie), en op 32 weken (12 weken na de interventie). Het eindpunt van follow-up was daarmee 32 weken na de start van de interventie, maar 12 weken na het beëindigen van de interventie. In de interventiegroep hebben 54 personen ten minste tweederde van alle oefentherapiessessies gevolgd. Van de 9 personen die het oefenprogramma niet hebben afgemaakt waren er 2 gestopt wegens knieklachten en de overige 7 personen wegens redenen die niet aan de studie gerelateerd waren. Er zijn geen ernstige gebeurtenissen (adverse events) ten gevolge van de studie in de interventie- en controlegroep gerapporteerd.

De gerapporteerde resultaten van de op comorbiditeiten aangepaste oefentherapie uit de RCT van De Rooij (2017) zijn moeilijk te interpreteren ten opzichte van reguliere oefentherapie, gezien maximaal 11 personen in de controlegroep reguliere oefentherapie voor knieartrose van een fysiotherapeut hebben kunnen ontvangen. De auteurs rapporteren een ethisch bezwaar tegen de vergelijking met reguliere oefentherapie, waarbij aangedragen wordt dat er een verhoogd risico bestaat op ernstige comorbiditeit-gerelateerde nadelige gevolgen wanneer de oefentherapie niet aangepast zou worden. Hiermee is volgens de auteurs het verschil tussen de op comorbiditeiten aangepaste oefentherapie en de gebruikelijke zorg gemeten. Door de relatief lage gemiddelde leeftijd lijkt de steekproef niet voornamelijk te bestaan uit kwetsbare ouderen. De gerapporteerde resultaten zijn daarmee moeilijk te interpreteren voor deze subgroep (met betrekking tot deelvraag 2).

Resultaten

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

Pijn werd gemeten met de Numeric Rating Scale (NRS, schaal: 0 tot 10) en met de WOMAC-pain subschaal (schaal: 0 tot 17). Over het verloop van 32 weken werd een verschil van -1,41 (95%BI: -1,87 tot -0,95, $p < 0,001$) punten gerapporteerd voor de NRS in het voordeel van de interventiegroep. Voor de WOMAC-pain subschaal werd over 32 weken een verschil van -1,78 (95%BI: -2,65 tot -0,91, $p < 0,001$) punten gerapporteerd in het

voordeel van de interventiegroep. In beide gevallen is de reductie in gewrichtspijn statistisch significant in het voordeel van de interventie, en ligt het gemiddelde effect (puntschatter) boven het minimale klinische relevante effect (MCID; 0,37SD komt overeen met 0,72 op de NRS-pijn schaal, en 1,28 op de WOMAC-pijn schaal), alhoewel de effectschatting (95% BI) op de WOMAC-pijn schaal wel overlapt met de MCID.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Fysiek functioneren in de algemeen dagelijkse activiteiten werd over het verloop van 32 weken gemeten met de WOMAC-physical functioning subschaal: het gemiddelde groepsverschil bedroeg -7,43 punten (95%BI: -9,99 tot -4,87, $p < 0,001$) en is statistisch significant en klinisch relevant in het voordeel van de interventiegroep (0,37SD komt overeen met 4,48 punten op de WOMAC-functie schaal). Daarnaast rapporteert De Rooij (2017) een aantal alternatieve uitkomstmaten voor fysiek functioneren: de 6-minuten wandeltest, Get-up-and-go test, Stair climbing up test, Stair climbing down test, Short form-36 physical functioning subschaal, Patiënt specifieke klachtenlijst, Walking questionnaire-35, Climbing-stairs questionnaire-15, en Rising and sitting down questionnaire-39. In alle gevallen is er sprake van een statistisch significant voordeel voor de interventie.

Kwetsbaarheid (belangrijke uitkomstmaat)

De Evaluative frailty index for physical activity (de Vries 2013) werd gebruikt om over de loop van 32 weken eventuele effecten van de oefentherapie op de fysieke kwetsbaarheid te meten. Er werd geen relevant effect van oefentherapie gemeten: het groepsverschil bedroeg -0,019 (95%BI: -0,037 tot -0,00006, $p < 0,05$) gemeten op een schaal van 0 tot 1, en was net statistisch significant maar niet klinisch relevant (0,5SD = 0,05 punten).

Responders (belangrijke uitkomstmaat)

Een vergelijking tussen interventiegroep en controlegroep wordt niet gerapporteerd. Wel wordt beschreven dat 97% van de deelnemers in de interventiegroep direct na de 20 weken durende interventie verbetering ervoeren (gemeten met behulp van de Global perceived effect scale). Na week 32 (12 weken na beëindigen van de interventie) gaf 62,7% van de deelnemers in de interventiegroep aan nog verbetering te ervaren ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de interventie.

Overige uitkomstmaten (belangrijke uitkomstmaten)

De overige uitkomstmaten (zie Relevante uitkomstmaten onder Zoeken en selecteren) zoals kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, therapietrouw, tijd tot chirurgische interventie, kosten, zorggebruik, en met betrekking tot deelvraag-2 (kwetsbare ouderen), valincidenten (valrisico) en verpleeghuisopname werden niet als uitkomstmaat gerapporteerd in de geïnccludeerde literatuur (de Rooij 2017).

Deelvraag-3: organisatie van zorg rondom specifieke subgroepen

Voor deze deelvraag werd geen aparte systematische literatuuranalyse uitgevoerd, de aanbevelingen zijn gebaseerd op bevindingen uit de module Geïntegreerd beleid, en overwegingen van de werkgroep.

Bewijskracht van de literatuur

Voor deelvraag-3 werd geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd en ontbreken derhalve gegradeerde literatuurconclusies. Bij deelvragen-1 en -2 is de bewijskracht gebaseerd op resultaten uit gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. De bewijskracht is bepaald per uitkomstmaat. Bij deelvraag-1 is de bewijskracht voor alle uitkomstmaten met een niveau verlaagd vanwege risk of bias (deelnemers en

zorgverleners waren niet geblindeerd), en een niveau vanwege imprecisie (een enkele RCT): de bewijskracht is LAAG. Bij deelvraag-2 is de bewijskracht voor alle uitkomstmaten eveneens verlaagd vanwege risk of bias en imprecisie, en daarnaast voor indirectheid (niet-representatieve studiepopulatie: relatief jong en met overwegend geringe kwetsbaarheid): de bewijskracht is ZEER LAAG. Genoemde graderingen van bewijskracht gelden alleen voor de vergelijking van op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie met geen oefentherapie (zoekvraag-2), en niet voor de vergelijking met reguliere oefentherapie (zoekvraag-1). In alle gevallen (alle uitkomstmaten, deelvraag-1 en -2) geldt dat er door het ontbreken van onderzoeksgegevens geen uitspraak mogelijk is voor de vergelijking tussen op maat gesneden oefentherapie en reguliere oefentherapie.

Zoeken en selecteren

Deelvraag-3 betreft de optimale organisatie van zorg rondom patiënten met artrose aan heup of knie en richt zich specifiek op de Nederlandse situatie, deze deelvraag is nauwelijks onderzoekbaar. Voor deze deelvraag is geen aparte systematische literatuuranalyse uitgevoerd, de aanbevelingen zijn gebaseerd op bevindingen uit de module Geïntegreerd beleid, en overwegingen van de werkgroep. In de literatuursamenvatting zijn deelvraag-1 en -2 gecombineerd, en is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn gunstige en ongunstige effecten van tailored (patient-centered) oefentherapie vergeleken met reguliere oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit en kwetsbare ouderen met klachten als gevolg van artrose in de heup of knie?
2. Wat zijn gunstige en ongunstige effecten van tailored (patient-centered) oefentherapie vergeleken met géén oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit en kwetsbare ouderen met klachten als gevolg van artrose in de heup of knie?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiëntgerapporteerde gewrichtspijn (NRS, VAS; pijnschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerde fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC knee score, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (zelfrapportage) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, fysiek functioneren en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik. Met betrekking tot kwetsbare ouderen (deelvraag-2) werden ook valincidenten (valrisico), verpleeghuisopname en (verandering van) fysieke kwetsbaarheid als belangrijk benoemd.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

Op basis van een analyse van de minimaal klinisch relevante verschillen (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose') heeft de werkgroep besloten een MCID (minimal clinically important difference) te hanteren van 0,37 SD (standaarddeviaties) voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, overeenkomend met 7 tot 8 punten op een 0 tot 100 meetschaal. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Deelvraag 1 en 2 samengevoegd (Methode):

Er werd in de periode van 1 januari 2000 tot en met 11 augustus 2016 met relevante zoektermen gezocht in de databases Medline en Cinahl naar studies (Engelstalig) die een tailored (patient-centered) oefentherapie interventie vergeleken met reguliere of geen oefentherapie bij patiënten met comorbiditeiten en/of kwetsbare ouderen met klachten ten gevolge van artrose aan de heup of knie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 173 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review of vergelijkend onderzoek; interventiegroep onderging een tailored (patient-centered) oefenprogramma; de controlegroep ontving reguliere oefentherapie (zoekvraag-1) of geen oefentherapie (zoekvraag-2); patiënten met aangetoonde artrose van de knie of heup, en comorbiditeit (uitgangsvraag-1) of kwetsbaarheid (frailty; uitgangsvraag-2). Op basis van titel en abstract werden er 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden deze 8 studies allen geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Eén mogelijk relevante studie verscheen online net na het afronden van de zoekactie. De titel en abstract werd gescreend en de volledige tekst beoordeeld, waarna deze studie definitief werd geselecteerd. Deze studie is relevant voor zowel deelvraag-1 als deelvraag-2, maar alleen met betrekking tot de vergelijking van tailored (patient-centered) oefentherapie met geen oefentherapie (zoekvraag-2). Voor zoekvraag-1 (vergelijking met reguliere oefentherapie) werd geen relevante literatuur gevonden.

Overwegingen

De hoofdvraag luidt 'Welke aanpassingen in de reguliere behandeling van patiënten met artrose aan de heup of knie zijn nodig bij specifieke subgroepen (patiënten met comorbiditeit, kwetsbare ouderen, fysiek actieve patiënten)?', en om deze vraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse gedaan op basis van twee deelvragen naar de waarde van aangepaste oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit, en bij kwetsbare ouderen. In het eerste deel van de overwegingen komt de werkgroep tot adviezen met betrekking tot het inzetten van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie. In het tweede deel van de overwegingen worden deze adviezen ingebed in bredere adviezen voor de organisatie van zorg bij patiënten met comorbiditeit en bij kwetsbare ouderen. Daarnaast worden in het tweede deel van de overwegingen adviezen geformuleerd voor een andere belangrijke subgroep, de groep met fysiek actieve personen die klachten ondervinden als gevolg van artrose aan heup of knie.

Wat is de waarde van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie bij patiënten met comorbiditeit of bij kwetsbare ouderen met artrose aan heup of knie?

De systematische literatuuranalyse leverde slechts een onderzoek op, een Nederlandse RCT die de effecten van op maat gesneden oefentherapie vergelijkt met geen oefentherapie (de Rooij 2017). Dit onderzoek richtte zich op patiënten met comorbiditeit maar is in principe ook relevant voor de subgroep kwetsbare ouderen (deelvraag-2 van de richtlijnmodule) omdat bij kwetsbare ouderen ook vrijwel altijd sprake is van (meervoudige)

comorbiditeit. Hierbij moet wel worden aangetekend dat de deelnemers relatief jong waren (gemiddeld 63 jaar) en daarmee niet representatief voor de subgroep kwetsbare ouderen. Met betrekking tot de cruciale uitkomstmaten, pijn en fysiek functioneren, kan worden geconcludeerd dat op maat gesneden (op de individuele comorbiditeiten afgestemde) oefentherapie mogelijk resulteert in klinisch relevante pijnreductie en verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met comorbiditeit en artrose aan de knie. De auteurs geven aan dat om ethische redenen een vergelijking tussen op maat gesneden oefentherapie en reguliere oefentherapie niet mogelijk was. De RCT van de Rooij (2017) geeft dan ook geen direct antwoord op de uitgangsvraag naar de meerwaarde van op maat gesneden oefentherapie ten opzichte van reguliere oefentherapie. Daarnaast richt de Rooij (2017) zich uitsluitend op patiënten met knieartrose en geeft dus geen direct inzicht in de vraag naar de meerwaarde van op maat gesneden oefentherapie bij patiënten met heupartrose. Op basis van de beschikbare evidence is dan ook geen uitspraak mogelijk over de meerwaarde van op maat gesneden oefentherapie in vergelijking tot reguliere oefentherapie, en is de bewijskracht voor de meerwaarde van op maat gesneden oefentherapie in vergelijking met geen oefentherapie laag tot zeer laag. Daarentegen is de waarde van oefentherapie in algemene zin bij behandeling van patiënten met symptomatische artrose aan heup of knie redelijk tot goed onderbouwd (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose'). Ondanks het gebrek aan direct onderzoek en bewijs is de werkgroep van mening dat afstemming van een oefentherapieprogramma op comorbiditeiten (deelvraag-1) en kwetsbaarheid (deelvraag-2) vrijwel zeker grote meerwaarde heeft en daarmee essentieel is in de behandeling van genoemde subgroepen. Tot voor kort werden in de klinische praktijk met name ouderen met knie- of heupartrose en (ernstige) comorbiditeit zelden verwezen voor oefentherapie vanwege de veronderstelde risico's, en als ze werden verwezen dan stopten deze patiënten vaak vroegtijdig met de behandeling. Daarnaast is er bij het ontbreken van een goed protocol een aanzienlijk risico dat deze patiënten niet de juiste behandeling ontvangen, bijvoorbeeld omdat de therapeut de intensiteit van behandeling reduceert tot een ineffectief niveau. Feitelijk kunnen patiënten met knie- of heupartrose en comorbiditeiten of kwetsbaarheid alleen bereikt worden na afstemming van het oefentherapie programma op de specifieke comorbiditeiten en kwetsbaarheid. Patiënten met comorbiditeit of kwetsbare ouderen kunnen door hun heup- of knieartrose achteruitgaan in functioneren met het risico op vallen en/of verlies van zelfstandig functioneren. Bij de subgroep kwetsbare ouderen is de therapie eerder gericht op bewegen/ fit en actief houden, en niet primair op de behandeling van symptomatische artrose. Met aangepaste oefentherapie wordt ingezet op het voorkomen van valincidenten, het zelfstandig blijven functioneren en zelfstandig blijven wonen. Dit sluit aan bij de wens van de overheid (en van de meeste ouderen) dat ouderen langer thuis blijven wonen. Een recent onderzoek naar (kosten)effectiviteit van aangepaste (patient-centered, tailored) oefentherapie bij personen van zeventig jaar en ouder die kampen met mobiliteitsproblemen bleek op maat gesneden oefentherapie ('Coach2Move' strategie) kosteneffectief in vergelijking met reguliere oefentherapie: fysieke activiteit nam gemiddeld toe, kwetsbaarheid nam af, en er was sprake van kostenbesparing (de Vries 2016). Implementatie van deze geprotocolleerde fysiotherapeutische integrale aanpak voor thuiswonende kwetsbare ouderen in Nederland is in volle gang. Er zijn in principe geen redenen meer om oefentherapie te ontfemen aan patiënten met comorbiditeit of kwetsbare ouderen met artrose aan heup of knie.

Hoe dient de zorg rondom specifieke subgroepen (kwetsbare ouderen; patiënten met comorbiditeit; fysiek actieve patiënten) met artrose aan heup of knie te worden georganiseerd?

Organisatie van zorg bij patiënten met comorbiditeit

Door de comorbiditeit is reguliere oefentherapie niet altijd mogelijk. Beoordeling van de aard en de ernst van de comorbiditeit is bepalend voor wat mogelijk is waarbij monitoring van de aandoening noodzakelijk blijft. Dit vraagt deskundigheid van de hulpverleners en een multidisciplinaire benadering. Afstemming met medisch specialisten of huisarts is hierbij nodig.

Organisatie van zorg bij kwetsbare ouderen

Belangrijk is om alle patiënten die ouder zijn dan 70 jaar te screenen op kwetsbaarheid, bij voorkeur met een betrouwbaar screeningstool zoals het TRAZAG instrument (TRANsmurale Zorg Assessment Geriatrie; Warnier 2011) of de GFI (Groningen Frailty Indicator; Bielderma 2013). Deze informatie moet worden meegenomen bij het bepalen van het behandelplan. Het verdient aanbeveling om patiënten met een positieve screening op kwetsbaarheid door een generalistisch specialist met competenties in de ouderengeneeskunde te laten beoordelen. Doel van de behandeling moet zijn behoud van mobiliteit en zelfredzaamheid en preventie van valincidenten (zie Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen, NVKG 2017). Door de multiple problematiek is reguliere oefentherapie niet altijd mogelijk. Als oefentherapie ingezet gaat worden, dient dit te geschieden met inachtneming van de onderliggende problematiek en vraagt dit voldoende deskundigheid van hulpverleners. Niet alleen de zorg maar ook de informatievoorziening moet worden afgestemd op de subgroep. Verwijs de patiënt bij een indicatie voor oefentherapie naar een therapeut die op maat gesneden oefentherapie kan bieden en ervaring heeft met de behandeling van patiënten met een complexe zorgvraag. Het zal voor de patiënt niet altijd mogelijk zijn om naar de praktijk te komen. Oefentherapie in de eigen woonomgeving heeft bovendien als voordeel dat beperkingen in het dagelijks functioneren duidelijk zichtbaar worden en dat gerichte behandeling gegeven kan worden. Bijkomend voordeel is dat partner of mantelzorger meer bij de behandeling betrokken kunnen worden. Ergotherapeuten kunnen adviezen verstrekken ten aanzien van aanpassing van de woonomgeving, en met de patiënt in de thuissituatie oefenen met het veilig uitvoeren van dagelijkse activiteiten, en hierdoor het valrisico reduceren. Om de patiënt een beter inzicht te geven in de eigen balans van belasting en belastbaarheid kan een activiteitenweger worden ingevuld die vervolgens individueel of in groepsverband kan worden besproken zodat de patiënt beter in staat is de leefstijl aan te passen en de pijn en/of vermoeidheid te verminderen. Meerdere behandelaars en verzorgenden zijn vaak betrokken. Afstemming dient te geschieden in een multidisciplinair overleg. Het heeft een meerwaarde als vanuit de huisartspraktijk aandacht is voor kwetsbare ouderen. Indien nodig kan de huisarts verwijzen naar de klinisch geriater of de specialist ouderen geneeskunde betrekken. Behandeling is ook mogelijk vanuit een dagbehandeling setting waar therapeuten de zorg afstemmen en waarbij ook een dagbesteding geboden kan worden. Medicamenteuze behandeling bij kwetsbare ouderen met heup- en/of knieartrose moet aangepast worden aan leeftijd en comorbiditeit (zie module Pijnmedicatie), met bijzondere aandacht voor beperken van het valrisico. Bij ouderen (met osteoporose) is ook aandacht nodig voor voldoende intake van calcium en vitamine D om het risico op botbreuken te verlagen (Avenell 2014; NVR 2011; NVKG 2017).

Organisatie van zorg bij fysiek actieve patiënten

Artrose kan van invloed zijn op arbeid en sport. Risico op ziekteverzuim is aanwezig. Zij zullen zich wenden tot huisarts en/of fysiotherapeut, in tweede instantie tot ergotherapeut, sportarts, revalidatiearts of bedrijfsarts. Belangrijk is dat zij actief blijven bewegen en een gezonde levensstijl hanteren. Fysiofitness en eHealth apparatuur kunnen hierbij ondersteunen. Fysiek actieve, vaak relatief jonge, personen zijn niet als veel ouderen genooddaakt om de zorg in nabijheid te zoeken maar zijn in staat advies en zorg op grotere afstand te zoeken. Zij beschikken ook vaker over de middelen en mogelijkheden voor het volgen van specifieke oefentherapie of

bijvoorbeeld fysiofitness, en hebben beter toegang tot eHealth mogelijkheden. Belangrijk is om de werksituatie te beoordelen en adviezen te geven over eventuele aanpassingen ter verlaging van de fysieke belasting, bij voorkeur onder begeleiding van een bedrijfsarts. Adviseer patiënten om contact op te nemen met de bedrijfsarts als er sprake is van beperkingen in het werk, onafhankelijk van de zwaarte van het werk. De patiënt kan bij (voorbereiding van) het bezoek aan de bedrijfsarts eventueel een beroep doen op ervaringsdeskundige coaches die via het Centrum Chronisch Ziek en Werk zijn gecertificeerd als participatiecoach (zie www.poly-artrose.nl/coaches). Vanwege de wens om een hoog activiteitsniveau te handhaven of herstellen, zal vaker worden gesproken over operatieve behandeling. Voor een goede prognose op de lange termijn is het echter noodzakelijk om de operatie zo lang mogelijk uit te stellen vanwege de beperkte levensduur van gewrichtsprothesen en complexiteit van heup- en knieprotheserevisies. De patiënt moet hierover goed worden voorgelicht. De beslissing om een gewrichtsoperatie uit te stellen en de lengte van het uitstel moet in overleg met de patiënt worden genomen. In de focusgroepen (zie Samenvatting focusgroepen onder aanverwant) kwam naar voren dat veel jongere patiënten niet begrepen waarom ze moesten wachten op een operatie. Een aantal patiënten gaf aan meer waarde te hechten aan het verbeteren van hun huidige functioneren door een gewrichtsvervanging dan het verbeteren van de lange termijn prognose door het uitstellen van de operatie, deze patiënten gaven ook aan dat dit niet besproken was met hun arts, of niet bespreekbaar was.

Overige patiëntgroepen

Voor alle patiëntgroepen, ook zonder specifiek knie- of heupartrose, geldt dat bewegen als onderdeel van een gezonde leefstijl bijdraagt aan langer en gezond functioneren. Patiënten met dementie vormen een speciale groep. Het betreft vaak kwetsbare ouderen maar ook bij jongere patiënten kan dementie voorkomen. Bij voortschrijden van de aandoening kan het inzicht en begrip van de patiënt met dementie afnemen. Het inschatten van de eigen mogelijkheden en potentiële risico neemt daarbij af. Ook leerbaarheid ten aanzien van oefentherapie zal in mindere mate aanwezig zijn. Samen met mantelzorg kan gekeken worden naar meer oefenmomenten en het veiliger maken van de woonomgeving. Er zijn aanwijzingen dat oefenprogramma's en fysieke fitheid het executief functioneren en het vermogen om algemeen dagelijkse levensverrichtingen (ADL) uit te voeren verbeteren (Forbes 2015; Hollamby 2017).

Aanbevelingen

In de aanbevelingen worden de adviezen die voortkomen uit de drie deelvragen gecombineerd om een antwoord te geven op de hoofdvraag 'Welke aanpassingen in de reguliere behandeling van patiënten met artrose aan de heup of knie zijn nodig bij specifieke subgroepen (patiënten met comorbiditeit, kwetsbare ouderen, fysiek actieve patiënten)?'

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post- Menopausal women

- and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 14;(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4. Review. PubMed PMID: 24729336.
- Bielderman A, van der Schans CP, van Lieshout MR, et al. Multidimensional structure of the Groningen Frailty Indicator in community-dwelling older people. BMC Geriatr. 2013 Aug 22;13:86. doi: 10.1186/1471-2318-13-86. PubMed PMID: 23968433.
- De Rooij M, van der Leeden M, Cheung J, et al. Efficacy of Tailored Exercise Therapy on Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis and Comorbidity: A Randomized Controlled Trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(6):807-816. doi: 10.1002/acr.23013. Epub 2017 Apr 24. PubMed PMID: 27563831.
- de Vries NM, Staal JB, Olde Rikkert MG, et al. Evaluative frailty index for physical activity (EFIP): a reliable and valid instrument to measure changes in level of frailty. Phys Ther. 2013 ;93(4):551-61. doi: 10.2522/ptj.20120127. Epub 2012 Dec 6. PubMed PMID: 23224216.
- de Vries NM, Staal JB, van der Wees PJ, et al. Patient-centred physical therapy is (cost-) effective in increasing physical activity and reducing frailty in older adults with mobility problems: a randomized controlled trial with 6?months follow-up. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 ;7(4):422-35. doi: 10.1002/jcsm.12091. Epub 2015 Dec 4. PubMed PMID: 27239405; PubMed Central PMCID: PMC4864107.
- Forbes D, Forbes SC, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 15;(4):CD006489. doi: 10.1002/14651858.CD006489.pub4. Review. PubMed PMID: 25874613.
- Hollamby A, Davelaar EJ, Cadar D. Increased Physical Fitness Is Associated with Higher Executive Functioning in People with Dementia. Front Public Health. 2017 Dec 21;5:346. doi: 10.3389/fpubh.2017.00346. eCollection 2017. PubMed PMID: 29312919; PubMed Central PMCID: PMC5742628.
- NVKG (2017). Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen (geraadpleegd 1 maart 2018).
- NVR (2011). Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie (geraadpleegd 1 maart 2018).
- Pham T, Van Der Heijde D, Lasserre M, et al. OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. J Rheumatol. 2003 ;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.
- Warnier RMJ. TRAZAG. TRAansmuraal Zorg Assessment Geriatrie. Academisch ziekenhuis Maastricht 2011 (vierde herziene druk). Link: <http://www.platformouderenzorg.nl/screeningdt.php?ide=409> (geraadpleegd op 12 november 2018).

Geïntegreerd beleid bij de behandeling van patiënten met artrose aan heup of knie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van geïntegreerd beleid bij de behandeling van patiënten met artrose van heup of knie?

Deelvragen

1. Wat is de waarde van stepped-care en multidisciplinaire packages of care bij de behandeling van patiënten met artrose van heup of knie?
2. Wat zijn de criteria voor door- en terugverwijzing (onder andere orthopeed, huisarts, fysiotherapeut, revalidatiearts)?

Aanbeveling

Deelvraag 1: Wat is de waarde van stepped care en packages of care bij de behandeling van patiënten met artrose van heup of knie?

Bepaal de behandeling van volwassenen met artrose aan heup of knie in samenspraak met de patiënt en volg daarbij de principes van de stepped-care:

- Licht de patiënt goed voor en stimuleer zelfmanagement door het verstrekken van educatie en leefstijladviezen, en geef de patiënt adequate follow-up en (positieve) feedback.
- Start eerst de conservatieve behandelopties (educatie, leefstijladvies, reguliere pijnmedicatie, oefentherapie) en zet deze waar mogelijk in, in optimale volgorde:
 - te beginnen met de behandelingen die voor de patiënt goed toegankelijk zijn, met een hoge mate van eigen regie, en waarbij de belasting voor de patiënt en het risico op bijwerkingen gering zijn;
 - voordat wordt overgegaan op complexere, duurdere en meer belastende behandelingen met een hoger risico op bijwerkingen of complicaties; en
 - uiteindelijk (verwijzing voor) een chirurgische interventie.
- Lever zorg op maat: overweeg af te wijken van een strikte stepped-care benadering op basis van individuele patiëntkarakteristieken of behoeften van de patiënt, en een gezamenlijke inschatting van de haalbaarheid van de behandelopties.
- Motiveer de behandelkeuze in het patiëntendossier.

Deelvraag 2: Wat zijn de criteria voor door- en terugverwijzing (onder andere orthopeed, huisarts, fysiotherapeut, revalidatiearts)?

Verwijs van huisarts naar orthopeed:

- bij onzekerheid over de klinische diagnose artrose en/of de in te stellen behandeling (eventueel na overleg met kaderhuisarts bewegingsapparaat of een anderhalve lijnszorgverlener);
- bij onvoldoende resultaat van de conservatieve behandeling (educatie, leefstijladvies, reguliere

- pijnmedicatie, oefentherapie)* en een (waarschijnlijkheids)indicatie voor gewrichtsvervanging;
- op verzoek van de patiënt bijvoorbeeld als huisarts en patiënt van mening verschillen over de juiste behandeling.

*evalueer het resultaat van educatie, leefstijladvies en oefentherapie na drie maanden, en van pijnmedicatie na twee weken.

Verwijs van huisarts naar fysiotherapeut of oefentherapeut (cesar/mensendieck):

In alle situaties waarbij het geven van alleen adequate voorlichting en praktische adviezen over de zelfstandige uitvoering van een oefen- en beweegprogramma om de klachten te verminderen niet volstaat.

Verwijs van huisarts naar reumatoloog of revalidatiearts of pijnbehandelcentrum met specifieke expertise op het gebied van de behandeling van mensen met chronische pijnklachten van het bewegingsapparaat:

- bij patiënten met ernstige en chronische pijn of polyartrose met als doel een intensieve en/of multidisciplinaire (multimodale) behandeling, als een indicatie voor gewrichtsvervanging ontbreekt;
- bij twijfel over de diagnose artrose, bij verdenking op een reumatische aandoening (verwijs naar de reumatoloog).

Verwijs van huisarts naar diëtist:

- Overweeg een verwijzing naar de diëtist bij personen met overgewicht waarbij zelfstandig afvallen niet lukt.

Adviseer de patiënt om contact op te nemen met de bedrijfsarts:

- bij personen die beperkingen ondervinden in het werk als gevolg van symptomatische artrose aan heup of knie, ongeacht de zwaarte van het werk.

Verwijs van huisarts of orthopeed naar sportarts:

- Overweeg een verwijzing naar de sportarts bij personen met symptomatische artrose aan heup of knie die ernstige beperkingen ondervinden bij het sporten en behoefte hebben aan een individuele belasting-belastbaarheid analyse.

Verwijs van huisarts of medisch specialist naar ergotherapeut:

- Overweeg een verwijzing naar de ergotherapeut bij kwetsbare personen (kwetsbare ouderen, personen met relevante comorbiditeit) met symptomatische artrose aan heup of knie die ernstige beperkingen ondervinden bij het uitvoeren van ADL activiteiten.

Verwijs van orthopeed naar pijnbehandelcentrum met specifieke expertise op het gebied van de behandeling van mensen met chronische pijnklachten van het bewegingsapparaat:

- bij aanhoudende ernstige pijn ondanks optimale conservatieve behandeling en het ontbreken van een operatie-indicatie.
- bij aanhoudende ernstige pijn ondanks optimale conservatieve behandeling bij patiënten die op de wachtlijst staat voor gewrichtsvervangings.

Verwijs terug van orthopeed, revalidatiearts of reumatoloog naar huisarts:

- bij het stellen van de diagnose artrose zonder noodzaak tot complexe interventies of behandelingen;
- als na beoordeling door de specialist behandeling door de betreffende specialist niet zinvol is, of als van een behandeling door een andere specialist meer effect is te verwachten. De specialist geeft de huisarts dan een advies met betrekking tot verdere behandeling/ begeleiding.
- als na beoordeling van de betreffende specialist het conservatieve traject nog niet goed, niet lang genoeg, of niet volledig genoeg doorlopen is;
- als na beoordeling van de orthopeed blijkt dat er (nog) geen plaats voor operatieve therapie is en dat voor verdere conservatieve begeleiding de patiënt beter terugverwezen kan worden naar de eerstelijns;
- bij onvoldoende effect van de door de specialist geboden behandeling(en). De specialist geeft de huisarts een advies met betrekking tot verdere behandeling/ begeleiding;
- als controle door de huisarts belangrijk is om het effect van de behandeling door de specialist te bestendigen en/ of negatieve effecten op langere termijn te beoordelen.

Verwijs of verwijs terug van fysio- of oefentherapeut naar huisarts:

- bij falen van de behandeling (oefentherapie);
- bij rode of gele vlaggen (zie KNGF richtlijn Artrose heup-knie, KNGF 2018; link: <https://www.kngf.nl/kennisplatform/richtlijnen/artrose-heup-knie>);
- bij verzoek van fysiotherapeut om aanvullende behandeling of diagnostiek.

Overdracht tussen behandelaars en informatieverstrekking aan de patiënt:

Geef bij elke verwijzing of terugverwijzing tijdige en adequate overdrachtinformatie. Overdracht na terugverwijzing dient plaats te vinden binnen 5 werkdagen en is bij voorkeur digitaal.

Geef adequate informatie aan de patiënt. Maak regionale afspraken over de informatie die wordt verstrekt aan de patiënt die aansluit bij de vigerende richtlijnen.

Inleiding

Artrose kan worden behandeld door huisarts, fysio- of oefentherapeut en specialist (orthopeed, reumatoloog, revalidatiearts, sportarts). De behandeling kan o.a. bestaan uit leefstijl- en beweegadviezen, pijnstilling, oefentherapie en operatieve behandeling. Voor een effectief en veilig gebruik van pijnmedicatie bij artrose is afstemming tussen behandelaar en apotheker van belang (zie submodule Pijnmedicatie). Als de verschillende hulpverleners samenwerken en hun behandeling op elkaar laten aansluiten is er sprake van geïntegreerd beleid, ofwel een multidisciplinaire 'package of care'. Een vorm van geïntegreerd beleid is de stepped-care behandeling. Hierbij vindt de evidence-based (gebaseerd op richtlijnen) behandeling stapsgewijs plaats waarbij eerst wordt begonnen met de behandelingen die voor de patiënt goed toegankelijk zijn, met een hoge mate van eigen regie, en waarbij de belasting voor de patiënt en het risico op bijwerkingen gering zijn, voordat wordt overgegaan op vaak complexere, duurdere en meer belastende behandelingen met een hoger risico op bijwerkingen of complicaties. De bedoeling van stepped-care bij behandeling van artrose is ook om de conservatieve zorg te optimaliseren door ervoor te zorgen dat voor iedere artrose patiënt de evidence-based behandelopties zijn doorlopen of tenminste overwogen, alvorens tot een (verwijzing voor) chirurgische interventie over te gaan.

Conclusies

Zeer Laag GRADE	De meerwaarde van de stepped-care strategie ten aanzien van pijnvermindering bij patiënten met artrose aan heup of knie is onzeker. Er zijn enige aanwijzingen voor het mogelijk ontbreken van een verschil in pijnvermindering tussen patiënten waarbij gedurende twee jaar een stepped-care strategie werd gevolgd en patiënten waarbij de stepped-care strategie niet consistent werd gevolgd. <i>Bron: (Smink 2014)a</i>
Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de meerwaarde van de stepped-care strategie ten aanzien van actieve pijn coping bij patiënten met artrose aan heup of knie. Er zijn enige aanwijzingen voor het mogelijk ontbreken van een verschil in actieve pijn coping tussen patiënten waarbij gedurende twee jaar een stepped-care strategie werd gevolgd en patiënten waarbij de stepped-care strategie niet consistent werd gevolgd. <i>Bron: (Smink 2014a)</i>

Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de meerwaarde van de stepped-care strategie ten aanzien van verbetering van fysiek functioneren bij patiënten met artrose aan heup of knie. Er zijn enige aanwijzingen voor het mogelijk ontbreken van een verschil in verbetering van fysiek functioneren tussen patiënten waarbij gedurende twee jaar een stepped-care strategie werd gevolgd en patiënten waarbij de stepped-care strategie niet consistent werd gevolgd. <i>Bron: (Smink 2014a)</i>
Zeer Laag GRADE	We zijn onzeker over de meerwaarde van de stepped-care strategie ten aanzien van verbetering van zelfeffectiviteit bij patiënten met artrose aan heup of knie. Er zijn enige aanwijzingen voor het mogelijk ontbreken van een verschil in verbetering van zelfeffectiviteit tussen patiënten waarbij gedurende twee jaar een stepped-care strategie werd gevolgd en patiënten waarbij de stepped-care strategie niet consistent werd gevolgd. <i>Bron: (Smink 2014a)</i>

Samenvatting literatuur

Voor deelvraag-1 is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor deelvraag-2 (verwijscriteria) is daarentegen geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, omdat de uitgangsvraag specifiek is voor de Nederlandse situatie en nauwelijks te onderzoeken is. De aanbevelingen bij deelvraag-2 zijn gebaseerd op overwegingen en geformuleerd op basis van consensus in de werkgroep.

Deelvraag-1 Wat is de waarde van stepped care en packages of care bij de behandeling van patiënten met artrose van heup of knie?

Beschrijving studies

In de prospectieve cohortstudie van Smink (2014a) werd een stepped-care strategie (SCS) onderzocht bij patiënten met knie- of heupartrose. In totaal namen 157 huisartsen van 70 huisartsenpraktijken deel aan de studie, waarbij 313 patiënten werden geïnccludeerd. Er werd onderzocht wat de compliance was van stepped care versus het niet aanbieden/naleven van stepped care op de zorguitkomsten. Er werd in deze studie uitgegaan van een stepped-care strategie aangeboden aan alle patiënten, welke bestond uit de volgende onderdelen (zie Smink 2014a voor details).

Stap 1: educatie, leefstijladvies, eventueel gebruik paracetamol en/of glucosamine sulfaat.

Stap 2: (nadat alle onderdelen uit stap 1 zijn toegepast en onvoldoende effectief bleken): fysiotherapie, dieettherapie bij overgewicht ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), NSAID's, tramadol

Stap 3: (nadat alle onderdelen uit stap 1 en 2 zijn toegepast en onvoldoende effectief bleken): multidisciplinaire zorg, intra-artculaire injecties en transcutane elektrische zenuwstimulatie (transcutaneous electrical nerve stimulation = TENS).

De uitkomstmaten waren: pijn, fysiek functioneren, zelf-effectiviteit en actieve pijn coping. Na twee jaar werd er gekeken bij welke patiënten de stepped-care was opgevolgd en bij welke patiënten niet. Patiënten werden na twee jaar ingedeeld in twee groepen naar aanleiding van vragenlijsten aan de patiënt over de gebruikte zorgmodules uit de drie stappen. De groep SCS-consistent bestond uit patiënten die minimaal educatie en leefstijladviezen hadden ontvangen van hun deelnemende huisarts, met eventueel andere onderdelen uit stap 1 en/of stap 2 en/of 3. Patiënten die geen educatie en leefstijladviezen hadden ontvangen, werden ingedeeld in de SCS-inconsistente groep. De loss-to-follow-up was 9% (29 patiënten; Smink 2014b) en van vier patiënten waren geen complete gegevens beschikbaar. Dit zorgde voor een totaal aantal van 280 patiënten die na twee jaar geëvalueerd konden worden.

De groep van SCS-consistent bestond uit 117 patiënten, de groep van SCS-inconsistent uit 163 patiënten. Uit de baseline meting bleek dat patiënten in de SCS-consistente groep jonger waren, minder comorbiditeit en minder pijnlijke gewrichten hadden en vaker een aanvullende zorgverzekering. Ook verschilde het zorggebruik tussen de groepen (wat inherent was aan de indeling in de groepen): patiënten in de SCS-consistente groep ontvingen vaker leefstijladviezen en educatie; patiënten in de SCS-inconsistente groep ontvingen vaker intra-articulaire injecties.

Pijn en beperkingen in fysiek functioneren werden gemeten met de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) schaal, met gestandaardiseerde scores van 0-100. Een hogere score geeft een betere gezondheidsstatus weer.

De uitkomst 'actieve pijn copingstijl' werd gemeten met de Pain Coping Inventory (totaal score 12 tot 48; 12 items met score 1 tot 4), een hogere score geeft een betere actieve pijn coping weer.

De uitkomst zelfeffectiviteit werd gemeten met Dutch General Self-Efficacy Scale (range van 10 tot 40; 10 items met score tot 4), waarbij een hogere score een hogere zelfeffectiviteit weergeeft.

Resultaten

Onderstaande uitkomsten geven de verschillen binnen de groepen weer over de tijd en de gecorrigeerde verschillen tussen de groepen (van de verschillen over tijd), gecorrigeerd voor potentiële confounders zoals leeftijd, comorbiditeiten, het hebben van een aanvullende zorgverzekering, aantal pijnlijke gewrichten, geslacht van de huisarts, houding van de huisarts over de effectiviteit van niet-aanbevolen conservatieve behandelopties. Uitgebreide resultaten zijn te vinden in de evidencetabel.

Gewrichtspijn (cruciale uitkomstmaat)

In de SCS-inconsistente groep was sprake van een grotere afname van pijn (verschil in WOMAC pijnscore tussen 0 en 24 maanden; 0 tot 100 schaal) dan in de SCS-consistente groep: 8,8 punten verschil (95%BI 4,9 tot 12,7; statistisch significant), in vergelijking met 3,6 punten (95%BI van -0,6 tot 7,7; statistisch niet significant). Het gecorrigeerde verschil tussen de groepen was -4,3 punten (95%BI van -10,3 tot 1,7; statistisch niet significant) in het voordeel van de SCS-inconsistente groep. In de SCS-inconsistente groep was daarmee sprake van een grotere afname in pijn dan in de SCS-consistente groep, maar het verschil in pijnreductie was gering (kleiner dan de MCID van 0,37 SD) en statistisch niet significant.

Fysiek functioneren (cruciale uitkomstmaat)

In de SCS-inconsistente groep was sprake van een grotere verbetering in fysiek functioneren (verschil in WOMAC-fysiek-functioneren score tussen 0 en 24 maanden; 0-100 schaal) dan in de SCS-consistente groep: 7,4 punten verschil (95%BI van 4,0 tot 10,8; statistisch significant) in vergelijking met 4,3 punten verschil (95%BI van 0,42 tot 8,1; statistisch significant). Het gecorrigeerde verschil tussen de groepen was -1,9 (95%BI van -7,0 tot 3,1; statistisch niet significant) in het voordeel van de SCS-inconsistente groep. In de SCS-inconsistente groep was daarmee sprake van een grotere verbetering in fysiek functioneren dan in de SCS-consistente groep, maar het verschil was gering (veel kleiner dan de MCID van 0,37 SD) en statistisch niet significant.

Actieve pijn copingstijl (belangrijke uitkomstmaat)

In de SCS-inconsistente groep was sprake van enigszins grotere afname in actieve pijn copingstijl (verschil op Active Pain Coping vragenlijst tussen 0 en 24 maanden) dan in de SCS-consistente groep: -1,6 punten (95%BI -3,6 tot 0,4; statistisch niet significant) in vergelijking met -0,6 punten (95%BI van -2,8 tot 1,6; statistisch niet significant). Het gecorrigeerde verschil tussen de groepen was 1,7 (95%BI van -1,5 tot 4,9; statistisch niet significant) in het voordeel van de SCS-consistente groep. In de SCS-inconsistente groep was daarmee sprake van een mindere actieve pijn coping dan in de SCS-consistente groep, maar het verschil was gering (veel kleiner dan de MCID) en statistisch niet significant.

Zelfeffectiviteit (belangrijke uitkomstmaat)

In de SCS-inconsistente groep was sprake van een geringe afname in zelfeffectiviteit (verschil op zelf-effectiviteit vragenlijst tussen 0 en 24 maanden), terwijl een lichte toename in zelfeffectiviteit werd waargenomen in de SCS-consistente groep: -0,4 (95%BI van -1,2 tot 0,4; statistisch niet significant) in vergelijking met 0,6 (95%BI van -0,3 tot 1,5; statistisch niet significant). Het gecorrigeerde verschil tussen de groepen was 0,6 (95%BI van -8,3 tot 2,0; statistisch niet significant) in het voordeel van de SCS-consistente groep. In de SCS-inconsistente groep was daarmee sprake van een verminderde zelfeffectiviteit in vergelijking met de SCS-consistente groep, maar het verschil was gering (veel kleiner dan de MCID) en statistisch niet significant.

De overige relevante uitkomstmaten zoals gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven, withdrawal from trial, en kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)) werden niet gerapporteerd in deze studie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is in alle gevallen gebaseerd op resultaten uit observationeel (niet-gerandomiseerd) onderzoek en start derhalve laag. De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is verlaagd naar zeer lage bewijskracht vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijkheid over verschil in loss to follow up tussen de groepen; kans op residuele confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Voor deelvraag-1 is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor deelvraag-2 (verwijscriteria) is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, omdat de uitgangsvraag specifiek is voor de Nederlandse situatie en nauwelijks te onderzoeken is.

Om deelvraag-1 te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van geïntegreerd beleid in vergelijking met reguliere

zorg ('usual care') in de behandeling van patiënten met knieartrose en/of heupartrose (geïntegreerd beleid versus reguliere zorg, en geïntegreerd beleid versus een andere vorm van geïntegreerd beleid)?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte patiëntgerapporteerde gewrichtspijn (NRS, VAS; pijn subschaal van WOMAC, KOOS, HOOS) en patiëntgerapporteerd fysiek functioneren (beperkingen bij het uitvoeren van algemeen dagelijkse activiteiten; relevante subschalen van IKS, WOMAC knee score, WOMAC hip score, KOOS, HOOS, Oxford Knee Score, en Oxford Hip Score) cruciale uitkomstmaten. Percentage responders (zelfrapportage, percentage patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling) werd benoemd als een belangrijke uitkomstmaat. Responderanalyses worden bij voorkeur uitgevoerd op basis van de OMERACT-OARSI set van responder criteria (Pham 2003) die zijn gebaseerd op veranderingen in pijn, fysiek functioneren en algemene verbetering (patient's global assessment). De volgende uitkomstmaten werden eveneens als belangrijk benoemd: patiëntgerapporteerde gewrichtsstijfheid, kwaliteit van leven (QoL), patiënttevredenheid, participatie (betaald werk, sport, vrijetijdsbesteding), adverse events (bijwerkingen en complicaties), therapietrouw (compliance; withdrawal from trial), tijd tot chirurgische interventie (elke vorm van chirurgie gerelateerd aan de klachten als gevolg van artrose), kosten (kosteneffectiviteit; ook lange termijn (vijf jaar)), en zorggebruik. Voor deze specifieke uitgangsvraag werden daarnaast ook zelf-effectiviteit en actieve pijn coping benoemd als belangrijke uitkomstmaten. Onder zelf-effectiviteit wordt verstaan het vertrouwen van een persoon in het eigen vermogen om met succes invloed uit te oefenen op zijn of haar omgeving, bijvoorbeeld door een bepaalde taak te volbrengen of een probleem op te lossen. Pijn coping refereert aan cognitieve en gedragsmatige inspanningen om pijn te verminderen of te tolereren.

De werkgroep definieerde voor deelvraag 1 niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde, waar mogelijk, de, in de studies gebruikte, definities.

Klinische relevantie en grenzen voor klinische besluitvorming

Op basis van een analyse van de minimaal klinisch relevante verschillen (zie module 'Oefentherapie bij heup- of knieartrose') heeft de werkgroep besloten een MCID (minimal clinically important difference) te hanteren van 0,37 SD (standaarddeviaties) voor gewrichtspijn en fysiek functioneren, overeenkomend met 7 tot 8 punten op een 0 tot 100 meetschaal. Voor de overige uitkomstmaten werden de door de internationale GRADE working group voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) werd op 4 april 2016 met relevante zoektermen gezocht naar studies die geïntegreerd beleid vergeleken met usual care of een andere vorm van geïntegreerd beleid bij patiënten met knie- en/of heupartrose. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 180 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek naar geïntegreerd beleid waarbij de interventie meer omvatte dan alleen educatie, minimaal 20 deelnemers, patiënten met knie- of heupartrose. Bij een gemengde populatie was het selectie criterium dat er gegevens van de subpopulatie knie- en heupartrose beschikbaar moesten zijn. Op basis

van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek, beschreven in twee artikelen (Smink 2014a, 2014b), is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Overwegingen

Deelvraag 1: Wat is de waarde van stepped care en packages of care bij de behandeling van patiënten met artrose van heup of knie?

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is één onderzoek gevonden naar de waarde van stepped-care behandeling van artrose van heup of knie ten aanzien van patiënt gerelateerde uitkomstmaten. Uit dit onderzoek komt geen duidelijke meerwaarde naar voren voor het gebruik van een stepped-care strategie op de patiëntrelevante uitkomstmaten. Omdat de bewijskracht op grond van dit onderzoek zeer laag is, kan er echter geen uitspraak worden gedaan over de waarde van stepped care.

Stepped care. Een voordeel van stepped-care behandeling kan zijn dat met de minst belastende en meest veilige en toegankelijke behandeling wordt begonnen (basisbehandeling); dit betreffen behandelingen die in principe aan alle artrose patiënten moeten worden aangeboden. Pas wanneer deze behandeling niet voldoende baat heeft gehad of bij de betreffende patiënt gecontra-indiceerd is, wordt naar de volgende stap overgegaan; vaak complexere, duurdere en meer belastende behandelingen met een hoger risico op bijwerkingen of complicaties. Patiënten komen daardoor tevens niet te vroeg of onnodig in de tweede lijn terecht. Een mogelijk nadeel is dat een dergelijk stepped-care programma als een star regime kan worden ervaren met weinig 'zorg op maat' en deels strijdig met het principe van gezamenlijke besluitvorming (shared decision making) door behandelaar en patiënt. Patiënten die al erg lang met klachten rondlopen en al veel aan zelfzorg hebben gedaan voor ze naar de huisarts of fysiotherapeut gaan, verwachten vaak een intensievere behandeling. Wanneer deze zelfzorg echter door de patiënt suboptimaal is uitgevoerd, zal de behandelaar binnen een stepped-care programma toch eerst met de basisbehandeling beginnen.

Andere packages of care. In een recente RCT (Jordan 2017) werden acht huisartspraktijken in Groot-Brittannië gerandomiseerd (cluster-randomisatie) naar standaard zorg (usual care; n=4) of MOAC (Model OsteoArthritis Consultation; gebaseerd op aanbevelingen in de artrose richtlijn van NICE; n=4). Deze model consultatie bij initieel contact voor klachten van perifere artrose bestond uit de "Core treatment" volgens de NICE-richtlijn (mondelinge en schriftelijke informatie over artrose, advies om te oefenen en de fysieke activiteit te vermeerderen, en gewicht te verminderen), een advies over eerste keus ("veilige") pijnmedicatie, en een zelfmanagementprogramma onder begeleiding van een verpleegkundige in de huisartspraktijk. In deze studie werden proces-indicatoren gemeten en geen patiënt-relevante uitkomsten (pijn, functie, etc.), en deze RCT voldoet daarom niet aan de inclusiecriteria van de literatuuranalyse in de huidige richtlijn. Zes maanden na de interventie hadden de patiënten in de interventie praktijken statistisch significant vaker een verwijzing naar de fysiotherapeut (10% versus 2%) en een prescriptie voor paracetamol gekregen (22% versus 14%) dan de

patiënten in de controlepraktijken. Met andere woorden, de kwaliteit van de zorg verbeterde in de zin dat aanbevelingen van de NICE-richtlijn beter werden gevolgd, maar deze RCT zegt niets over de vraag of geïntegreerde zorg/ stepped-care ook leidt tot betere uitkomsten voor de patiënt.

Effecten en bijwerkingen in bepaalde subgroepen

Er zijn in de beschikbare studie geen verschil in positieve of negatieve effecten in bepaalde subgroepen gerapporteerd. Wel bleken de huisartsen bij patiënten met meerdere co-morbiditeit, bij oudere patiënten, en bij patiënten met meerdere pijnlijke gewrichten vaker af te wijken van het stepped-care programma gedurende de twee jaar na de initiële consultatie, dan bij hun controles (Smink 2014a). Het ontbreken van een aanvullende verzekering bij de patiënt weerhield de huisarts meerdere malen van een volgens het stepped care programma geïndiceerde verwijzing voor oefentherapie (Smink 2014a).

Waarden en voorkeuren van de patiënt

Faciliterende factoren ten aanzien van conservatieve behandelstappen in de stepped-care waren volgens artrosepatiënten de begeleiding door de fysiotherapeut bij de behandelstap fysiotherapie/oefentherapie, en het advies van personen uit hun omgeving om meer fysiek actief te zijn bij de behandelstap veranderen van leefstijl en bij het verminderen in gewicht. De barrières ten aanzien van de educatie over artrose waren de positieve ervaringen van personen uit de omgeving van een operatie, en ten aanzien van de educatie over conservatieve behandelopties was dit het geringe geloof in deze behandelingen. Een barrière bij de behandelstap oefentherapie/fysiotherapie was de geringe informatie over het gebruik van paracetamol (Hofstede 2016). Patiënten in de focusgroepen gaven aan behoefte te hebben aan een zorgverlener die naar hun persoonlijke situatie en voorkeuren kijkt en samen met de patiënt beslist over de best passende behandeling. Ze hebben geen groot bezwaar tegen stepped-care, maar wel wanneer dit rigide wordt toegepast.

Aanvaardbaarheid overige stakeholders, kosten, haalbaarheid

Het overkoepelende doel van het introduceren van stepped-care en packages of care programma's is (doorgaans) om een behandelprogramma aan te bieden op grond van evidence-based behandelopties, waarbij de behandelingen die voor de patiënt goed toegankelijk zijn, met een hoge mate van eigen regie, en waarbij de belasting voor de patiënt en het risico op bijwerkingen gering zijn, eerst worden aangeboden. De bedoeling is ook om de conservatieve zorg te optimaliseren door ervoor te zorgen dat voor iedere artrose patiënt de evidence-based behandelopties zijn doorlopen of tenminste overwogen, alvorens tot een (verwijzing voor) chirurgische interventie over te gaan. Een studie van Snijders (2011) vond dat de grote meerderheid (81%) van de patiënten verwezen naar de tweede lijn nog niet alle aanbevolen behandelopties (stepped care) in de eerste lijn hadden doorlopen. In dat geval kan alsnog de orthopeed een conservatief beleid inzetten of terugverwijzen naar de eerste lijn, maar in een studie van Hofstede (2015) werd gezien dat slechts 10% van alle patiënten die een gewrichtsvervangende operatie ondergingen alle aanbevolen behandelingen volgens het stepped-care programma hadden ontvangen.

In plaats van een strikte stepped-care benadering kunnen huisarts, fysio- of oefentherapeut en medisch specialist ook nauw samenwerken en zorg op maat bieden. Hier spelen bijwerkingen, de complexiteit van de behandeling, en de evidence voor de behandeling tevens een rol maar wordt deze afweging gezamenlijk door de patiënt en de behandelaar gemaakt zonder a priori bepaalde behandelopties uit te sluiten zoals wel het geval is bij een strikte benadering van een stappenplan (stepped-care).

Kosten ten gevolge van verwijzingen, en bijwerkingen van medicatie

Bij orthopedische chirurgen bleken barrières voor het voorschrijven van fysio- of oefentherapie de opvatting dat oefentherapie niet effectief is bij heupartrose, en niet effectief is wanneer er veel kraakbeenverlies is. Faciliterende factoren hiervoor waren dat men goed werd geïnformeerd door de fysio- of oefentherapeut wat de behandeling precies had ingehouden (Hofstede 2016). Barrières voor leefstijladvies bleek het gebrek aan kennis hierover bij orthopedische chirurgen. Faciliterende factoren voor een verwijzing naar de diëtist bleek een makkelijke communicatie met een diëtist, samenwerking/overeenstemming met de eerste lijn hierover, en de aanwezigheid van een obesitas kliniek. Faciliterende factoren voor het adviseren van paracetamol door de orthopedisch chirurgen waren de geringe kans op bijwerkingen van paracetamol, het ervaren effect ervan door de patiënt, het belang om eerst niet-chirurgische interventies te proberen. Een belemmerende factor was de opvatting dat paracetamol niet helpt wanneer veel kraakbeenverlies aanwezig is. Voor een prescriptie van NSAID zag men het ervaren effect door patiënten als een faciliterende factor (Hofstede 2016). Kosten-effectiviteitsstudies zijn niet beschikbaar met betrekking tot een stepped care of packages of care aanpak. Sinds kort is voor artrose patiënten oefentherapie onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut opgenomen in het basispakket van de zorgverzekeringen en zal dit niet meer een belemmering vormen voor een belangrijk onderdeel van de stepped care of packages of care.

Rationale

Samenvattend is er vrijwel geen evidence voorhanden dat een stepped-care of een package of care programma op patiëntniveau betere uitkomsten geeft dan andere vormen van care. De enige observationele studie die beschikbaar is, laat geen verbetering van patiëntrelevante uitkomsten zien. Stepped-care programma's en packages of care programma's bevatten echter doorgaans de conservatieve behandelingen die in evidence-based richtlijnen zijn aanbevolen, waarbij men begint met de behandelingen die voor de patiënt goed toegankelijk zijn, met een hoge mate van eigen regie, en waarbij de belasting voor de patiënt en het risico op bijwerkingen gering zijn, voordat wordt overgegaan op vaak complexere, duurdere en meer belastende behandelingen met een hoger risico op bijwerkingen of complicaties.. De stepped-care programma's of de packages of care beogen dat bij alle artrose patiënten de evidence-based conservatieve zorg op een optimale wijze wordt aangeboden alvorens operatieve interventies worden ingezet. Stepped-care programma's kunnen enigszins star zijn en voldoen dan mogelijk niet bij bepaalde subgroepen van patiënten of in bepaalde situaties. De werkgroep adviseert om de principes van stepped-care aan te houden, dat wil zeggen de evidence-based conservatieve behandelopties aan te bieden in de optimale volgorde, en ervoor te zorgen dat alle conservatieve behandelopties goed worden overwogen en waar mogelijk ingezet alvorens uiteindelijk over te gaan op (het verwijzen voor) een chirurgische interventie. De werkgroep stelt echter nadrukkelijk dat de individuele patiëntkarakteristieken of behoeften van de patiënt, en/ of geringe haalbaarheid of verwachte effect van een interventie redenen kunnen zijn om gemotiveerd af te wijken van een strikte stepped-care benadering. De afgelopen jaren zijn in Nederland diverse andere initiatieven ontplooid om de artrosepatiënt geïntegreerde zorg aan te bieden, en zo de conservatieve zorg voor de artrose patiënt te optimaliseren. Diverse ziekenhuizen hebben artrose poli's waar deze geïntegreerde zorg wordt aangeboden. Daarnaast is op diverse plaatsen de 1,5-lijnszorg gestart voor artrose patiënten waar onder regie van de huisarts tweedelijns specialistische kennis of technologie wordt ingebracht in een eerstelijns setting, waardoor verwijzing naar de tweede lijn wordt voorkomen of eerder uit de tweede lijn kan worden terugverwezen naar de eerste lijn. In hoeverre dit enkel evidence-based behandelingen betreft is onbekend. Publicaties over de effecten van deze vormen van geïntegreerde zorg, zowel op proces niveau als op patiënt niveau zijn niet voorhanden.

Deelvraag 2: Wat zijn de criteria voor door- en terugverwijzing (onder andere orthofoon, huisarts, fysiotherapeut, revalidatiearts)?

Verwijzing van huisarts naar kaderhuisarts bewegingsapparaat of anderhalve lijnszorgverlener. In steeds meer regio's hebben huisartsen ook de mogelijkheid om een patiënt met (verdenking op) artrose te verwijzen naar een kaderhuisarts bewegingsapparaat of een anderhalve lijnszorgverlener voor advies in het diagnostisch en/of therapeutisch proces. In pilotprojecten blijkt dat consultatie door kaderhuisartsen leidt tot een hoge mate van substitutie van zorg. In de betreffende regio's is deze verwijismogelijkheid onderdeel geworden van de reguliere zorg. Ook andere regio's hebben interesse en willen deze verwijismogelijkheid realiseren. De NHG-expertgroep Het Beweegkader is betrokken bij de implementatie van deze vorm van zorg.

Verwijzing van huisarts naar specialist. De huisarts kan een groot deel van de behandelingen en de begeleiding van mensen met artrose goed zelf uitvoeren eventueel met hulp van praktijkondersteuner, fysio- of oefentherapeut, ergotherapeut en/of diëtist. Zelfmanagement en een actieve inzet van de patiënt zijn hierbij van belang. Blijft een patiënt echter ondanks uitputtende conservatieve behandeling in de eerstelijns veel klachten of beperkingen ervaren of is er sprake van een duidelijke operatie-indicatie dan is een verwijzing naar de specialist geïndiceerd. Ook kan er bij de huisarts twijfel bestaan over de diagnose (bijvoorbeeld bij jonge patiënten). In dat geval kan een verwijzing ook zinvol zijn. Soms ook kan de huisarts een patiënt onvoldoende motiveren bijvoorbeeld doordat een patiënt het nut van de conservatieve behandeling niet inziet en een oordeel wil van een specialist. Dan kan een eenmalig consult van de orthofoon, reumatoloog of revalidatiearts helpen. Bij patiënten die beperkingen ondervinden in het werk kan een verwijzing naar de bedrijfsarts zinvol zijn (onafhankelijk van de zwaarte van het werk).

Bij patiënten met chronische pijnklachten of polyartrose kan een verwijzing naar reumatoloog, revalidatiearts of multidisciplinair pijnbehandelcentrum zinvol zijn met als doel een intensieve en/of multidisciplinaire behandeling. Een verwijzing naar fysiotherapeut of oefentherapeut kan zinvol zijn bij patiënten die extra hulp en begeleiding nodig hebben bij conservatieve behandeling. Hierbij kan gedacht worden aan mensen met een te passieve of juist te actieve copingsstijl en/of bewegingsangst, mensen met beperkte verstandelijke vermogens of mensen met overgewicht.

Verwijzing van fysio- of oefentherapeut naar huisarts:

- Bij falen van de behandeling (oefentherapie);
- Bij aanwijzingen voor lichamelijke of psychische aandoeningen waar de huisarts over moet oordelen (rode of gele vlaggen);
- Bij verzoek van fysio- of oefentherapeut om aanvullende behandeling of diagnostiek.

Verwijzing van specialist naar huisarts:

- Bij het stellen van de diagnose artrose zonder noodzaak tot complexe interventies of behandelingen;
- Als na beoordeling door de specialist behandeling door de betreffende specialist niet zinvol is of als van een behandeling door een andere specialist meer effect is te verwachten;
- Als na beoordeling van de orthofoon het conservatieve traject nog niet goed, niet lang genoeg of niet

volledig uitgeprobeerd is;

- Als na beoordeling van de orthopeed blijkt dat er (nog) geen plaats voor operatieve therapie is en dat voor verdere conservatieve begeleiding patiënt beter thuis is in de eerste lijn;
- Bij onvoldoende effect van de door de specialist geboden behandeling(en). De specialist geeft de huisarts dan een advies met betrekking tot verdere behandeling/begeleiding;
- Als controle door de huisarts nuttig is om het effect van de behandeling door de specialist te bestendigen en/of voor beoordelen van negatieve effecten op langere termijn.

Informatieoverdracht tussen de verschillende hulpverleners. Voor de patiënt is het belangrijk dat de zorg van hulpverleners goed op elkaar aansluit. Bij een verwijzing en terugverwijzing is het belangrijk dat de verschillende hulpverleners eensluidende informatie verstrekken aan de patiënt en dat de overdracht van informatie goed plaatsvindt. Verwijzing van huisarts naar specialist vinden tegenwoordig digitaal plaats via ZorgDomein (www.zorgdomein.nl). De juiste informatie komt zo tijdig bij de specialist terecht. Bij verwijzing naar een fysio- of oefentherapeut is het niet verplicht een verwijzing mee te geven. Dit wordt echter wel aanbevolen zodat de fysio- of oefentherapeut kan aansluiten bij de vraagstelling van de huisarts of specialist en de hulpvraag van de patiënt. Bij heen en terug verwijzing tussen huisarts en fysio- of oefentherapeut wordt de Richtlijn informatie-uitwisseling huisarts en fysiotherapeut (NHG/ KNGF 2012) gevolgd. Ook bij terugverwijzing van fysio- of oefentherapeut of specialist naar huisarts is het belangrijk hierbij te zorgen voor een tijdige schriftelijke overdracht (binnen vijf werkdagen) zodat de huisarts zijn vervolgbeleid hierop kan laten aansluiten. In de recent verschenen richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en medisch specialist (richtlijn HASP; NHG/ FMS 2017), staat de tijdigheid van berichtgeving centraal: updates richting de verwijzer dienen plaats te vinden zo snel als vereist is voor de continuïteit van zorg, het ontslagbericht vanuit de kliniek volgt in principe direct maar uiterlijk binnen 24 uur, en het ontslagbericht vanuit de polikliniek volgt zo snel vereist is voor de continuïteit van zorg, maar uiterlijk binnen 5 dagen.

Informatieoverdracht aan de patiënt. Om de behandelingen van de verschillende hulpverleners op elkaar te laten aansluiten is het is voor de patiënt van belang dat de verschillende hulpverleners met elkaar corresponderende informatie verstrekken aan de patiënt die gebaseerd is op de vigerende richtlijnen van de betreffende beroepsverenigingen. Dit om verwarring voor de patiënt te voorkomen.

Betrouwbare patiënteninformatie over artrose is te vinden op:

Handboek voor mensen met artrose:

<https://www.poly-artrose.nl/bestanden/handboek-artrose-web.pdf?cd=i>

Patiëntinformatie van ReumaNederland:

<https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/artrose/>

Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/artrose>

Patiëntinformatie van het KNGF:

<https://www.defysiotherapeut.com/aandoeningen-en-klachten/artrose/>

Zie ook de module Zelfmanagement, educatie en informatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-11-2018

Laatst geautoriseerd : 19-11-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Hofstede SN, Marang-van de Mheen PJ, Vliet Vlieland TP, et al. Barriers and Facilitators Associated with Non-Surgical Treatment Use for Osteoarthritis Patients in Orthopaedic Practice. *PLoS One*. 2016 Jan 22;11(1):e0147406. doi: 10.1371/journal.pone.0147406. eCollection 2016. PubMed PMID: 26799974.
- Hofstede SN, Vliet Vlieland TP, van den Ende CH, et al. Variation in use of non-surgical treatments among osteoarthritis patients in orthopaedic practice in the Netherlands. *BMJ Open*. 2015 Sep 9;5(9):e009117. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009117. PubMed PMID: 26353874.
- Jordan KP, Edwards JJ, Porcheret M, et al. Effect of a model consultation informed by guidelines on recorded quality of care of osteoarthritis (MOSAICS): a cluster randomised controlled trial in primary care. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jun 4. pii: S1063-4584(17)31029-4. doi: 10.1016/j.joca.2017.05.017. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 28591564.
- NHG/ FMS (2017). Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en medisch specialist (Richtlijn HASP). Derde, geheel herziene versie, december 2017. Link: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/richtlijn_informatie-uitwisseling_tussen_huisarts_en_specialist_hasp/richtlijn_informatieuitwisseling_tussen_huisarts_en_specialist.html (geraadpleegd 23 jan 2018).
- NHG/ KNGF (2012). NHG/KNGF-Richtlijn Gestructureerde informatieuitwisseling tussen huisarts en fysiotherapeut. Herziene versie. Link: <https://www.nhg.org/themas/publicaties/richtlijn-informatie-uitwisseling-huisarts-en-fysiotherapeut> (geraadpleegd 23 jan 2018).
- Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, et al. OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2003 ;30(7):1648-54. Review. PubMed PMID: 12858473.
- Smink AJ, Dekker J, Vliet Vlieland TP, et al. Health care use of patients with osteoarthritis of the hip or knee after implementation of a stepped-care strategy: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 ;66(6):817-27. doi: 10.1002/acr.22222. PubMed PMID: 25200737.(2014b)
- Smink AJ, van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, et al. Effect of stepped care on health outcomes in patients with osteoarthritis: an observational study in Dutch general practice. *Br J Gen Pract*. 2014 Sep;64(626):e538-44. doi: 10.3399/bjgp14X681337. PubMed PMID: 25179067; PubMed Central PMCID: PMC4141610. (2014a)
- Snijders GF, den Broeder AA, van Riel PL, et al. NOAC Study Group. Evidence-based tailored conservative treatment of knee and hip osteoarthritis: between knowing and doing. *Scand J Rheumatol*. 2011 ;40(3):225-31. doi: 10.3109/03009742.2010.530611. Epub 2011 Jan 25. PubMed PMID: 21261551.