

Klinische vraag

Betekent toevoegen van intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties aan oefentherapie een meerwaarde op het vlak van pijn en bewegingsbeperking bij de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder?

Referentie Hsieh LF, Hsu WC, Lin YJ, et al. Addition of intra-articular hyaluronate injection to physical therapy program produces no extra benefits in patients with adhesive capsulitis of the shoulder: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2012;93:957-64.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

De oudere terminologie 'scapulohumerale periartritis' was onvoldoende specifiek en omvatte verschillende schouderklachten: scapulohumerale tendinopathie (een aantasting van de pezen van de rotator cuff), gecalcificeerde scapulohumerale periartritis (kalkafzetting in de pezen) en adhesieve capsulitis, met bewegingsbeperking en stijfheid van de schouder. Adhesieve capsulitis kan onderverdeeld worden in 4 stadia¹:

1. pijn en bewegingsbeperking die na intra-articulaire anesthesische injectie verdwijnen (artroscoopisch beeld: erythemateuze fibrineuze synovitis zonder verkleving);
2. stadium waarin verstijving optreedt (synovitis zichtbaar met progressieve capsulaire contractie);
3. frozen shoulder met significante gewrichtsstijfheid en bewegingsbeperking;
4. chronisch stadium met minder stijfheid en pijn, en mogelijke progressieve verbetering in beweging.

De behandeling van adhesieve capsulitis bestaat uit oefentherapie en/of corticosteroïdinjecties, maar patiënten krijgen meer en meer intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties aangeboden. Is het zinvol om deze infiltraties te combineren met oefentherapie? Deze vraag was tot nu toe nog niet onderzocht.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 70 patiënten; naar aanleiding van raadpleging op 2 poliklinieken voor revalidatie en orthopedie (universitair ziekenhuis in Taiwan); gemiddelde leeftijd resp. 56 en 53 jaar in beide onderzoeksgroepen; 68% vrouwen
- met unilaterale adhesieve capsulitis: $\geq 50\%$ passieve bewegingsbeperking van de aangetaste schouder versus de niet-aangetaste schouder of in minstens 1 van de 4 richtingen (abductie in het frontale vlak, anteflexie, externe rotatie, interne rotatie); sinds ≥ 3 maanden (4 tot 5 maanden naargelang de groep)
- exclusiecriteria: o.a. eerdere manipulatie onder anesthesie, andere schouderpathologie, lokale neurologische beperking, nekpijn of aandoening van de halswervels, de elleboog, de pols of de hand, corticosteroïdinjecties in de voorbije 4 weken.

Onderzoekopzet

- prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde, enkelblinde studie
- interventie: gestandaardiseerde oefentherapie voor alle patiënten, 3 sessies per week van 1 uur gedurende 12 weken, bestaande uit elektro- en warmtetherapie + oefeningen; in combinatie met ofwel een wekelijkse intra-articulaire posterieure hyaluronzuurinjectie van 20 mg (10 mg/ml) gedurende 3 weken (n=34) ofwel geen infiltraties (n=34)
- follow-up gedurende 3 maanden met evaluatie na 1, 5 en 3 maanden
- **per protocolanalyse.**

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: score voor pijn en functionele beperkingen op de **SPADI**-vragenlijst (Shoulder Pain and Disability Index)
- secundaire uitkomstmaten: actieve en passieve bewegingsbeperking (op basis van goniometrie), **SDQ**-score (Shoulder Disability Questionnaire), kwaliteit van leven volgens de SF-36.

Resultaten

- exclusie van 2 patiënten vóór de randomisatie en uitval van 5 op 68 gerandomiseerde patiënten (7%)
- primaire uitkomstmaat: totaalscore op de SPADI-vragenlijst: lineaire significante en relevante verbetering in beide groepen, zonder significant verschil onderling
- secundaire uitkomstmaten: actieve en passieve bewegingsbeperking, SDQ en SF-36: lineaire verbetering in beide groepen, zonder significant verschil onderling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties geen meerwaarde hebben ten opzichte van oefentherapie bij patiënten met adhesieve capsulitis van de schouder. Om onnodige medische kosten te vermijden moet men de toediening van deze infiltraties bij patiënten met adhesieve capsulitis van de schouder zorgvuldig overwegen.

Financiering van de studie Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital (Taiwan)
Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De randomisatieprocedure verliep correct met een elektronische, toevallige toewijzing. De geheimhouding van de toewijzing (**concealment of allocation**) daarentegen is een probleem. De studie is niet dubbelblind uitgevoerd. De patiënten mochten geen informatie doorgeven aan de beoordeelaars over de onderzoeksgroep waartoe ze behoorden. De primaire uitkomstmaat berust echter grotendeels op subjectieve evaluatie, waardoor de blinding gemakkelijk te doorbreken is en een risico van bias kan ontstaan. De auteurs analyseren hun gegevens volgens een per protocolanalyse, al geven ze dit niet duidelijk aan in de tekst. Ze excluseren hierbij de patiënten die initieel weigerden deel te nemen en de patiënten die stopten met de behandeling. De studieduur is te kort voor een pathologie die over 2 tot 4 jaar dikwijls een gunstige evolutie kent^{1,2}. De auteurs vermelden niets over steekproef- en powerberekening. Een belangrijke beperking van deze studie is de afwezigheid van een placebogroep of een controlegroep zonder behandeling. Uit vorige studies bleek dat de accuraatheid van articulaire injecties met blinde techniek 50 tot 91% bedraagt; een endoscopisch geleide injectie had de accuraatheid kunnen verhogen²...maar is ook minder gebruikelijk.

Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde in het verleden enkele besprekingen over het nut van intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties, maar dan voor gonartrose, een frequent probleem³⁻⁵. In de recentste meta-analyse (2012) kon men in de niet-gepubliceerde studies geen effect vaststellen (eerder een tendens voor een negatief effect) en in de studies met een correcte blinding was het effect niet klinisch relevant⁶. Het risico van ernstige ongewenste effecten daarentegen nam significant toe (cardiovasculair en musculoskeletaal systeem, kanker) (RR 1,41; 95% BI van 1,02 tot 1,97).

In de hier besproken kleine studie heeft oefentherapie een statistisch significant en klinisch relevant effect (de vooraf vastgestelde drempel van 8 punten is bereikt) met de SPADI-score als primaire uitkomstmaat. Het toevoegen van 3 intra-articulaire hyaluronzuurinjecties biedt geen meerwaarde. Het gaat hier wel degelijk om infiltraties als toevoeging en niet als monotherapie versus een andere behandeling.

Zijn er andere bronnen in de literatuur die wel het eventuele 'geïsoleerde' nut van hyaluronzuurinjecties kunnen aantonen voor de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder?

In 2010 verscheen een meta-analyse (19 RCT's, 2 120 patiënten) over het effect van hyaluronzuurinfiltraties versus placebo, NSAID's of oefentherapie bij patiënten met chronische schouderklachten⁷. De inclusiecriteria zijn niet helemaal duidelijk. Hyaluronzuurinfiltraties hebben volgens de auteurs een gunstig effect op de pijn (5 studies): RR 1,41 (95% BI van 1,17 tot 1,70) en gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,40 (95% BI van 0,22 tot 0,59). De methodologische kwaliteit van de publicatie is matig en de conclusies zijn dus weinig betrouwbaar. De auteurs pleiten zelf voor verder onderzoek.

Een systematisch literatuuroverzicht (2011) van studies over het effect van intra-articulaire infiltraties in de schouder vond 7 studies met 292 patiënten waarvan er 140 één of meerdere hyaluronzuurinfiltraties kregen². De auteurs bundelen de resultaten in functie van de vergelijkingen tussen de behandelingen over gemiddeld 9 weken. Ze evalueerden ook corticosteroidinfiltraties al dan niet gevolgd door hyaluronzuurinfiltraties (al dan niet

op geleide van echo) en hyaluronzuurinfiltraties versus corticosteroiden en versus lidocaïne. In de studies komt nagenoeg het hele scala van mogelijke vertekeningen aan bod: geen correcte randomisatieprocedures, geen vergelijkbare studie-armen, niet-equivalente co-behandelingen, verschillende injectieplaatzen (intra-articulaire, subacromiaal), zelden een gestandaardiseerde evaluatie van de mobiliteit (goniometrie), verschillende doses hyaluronzuur, verschillende viscositeit, geen externe toewijzing van de gebeurtenissen, heterogeniteit in meetinstrumenten, enz... We kunnen dus moeilijk akkoord gaan met het gunstige besluit van de auteurs dat intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties 'equivalent zijn aan intra-articulaire corticosteroidinjecties'.

Het hoofdstuk over schouderklachten in Clinical Evidence (laatste update augustus 2009) vermeldt niets over hyaluronzuur⁸. De werkzaamheid van intra-articulaire infiltraties met NSAID's of corticosteroiden is volgens Clinical Evidence niet gekend, terwijl oefentherapie, laser- of ultrasone behandeling waarschijnlijk wel effectief zijn.

Ongewenste effecten

In bovenvermelde meta-analyses zien we geen verschil in ongewenste effecten tussen placebo en hyaluronzuur. De hier besproken studie vermeldt geen ongewenste effecten. De ongewenste effecten die beschreven zijn bij viscosupplementatie voor gonartrose⁶, doen vermoeden dat er hier waarschijnlijk sprake is van onvoldoende rapportering en niet van perfecte onschadelijkheid. De meeste hyaluronzuurpreparaten zijn beschikbaar in de vorm van medisch hulpmiddel en niet van geneesmiddel. Alleen Hyalgan® is in België geregistreerd als geneesmiddel.

Besluit van Minerva

Deze kleine studie toont aan dat het geen zin heeft om bij de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties toe te voegen aan oefentherapie.

Voor de praktijk

In de richtlijnen vinden we voor de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder geen enkele aanbeveling terug die berust op een goede onderbouwing in de literatuur. Hoewel de auteurs van een Amerikaanse richtlijn (2011) corticosteroidinfiltraties aanbevelen omwille van een voordeel dat behoorlijk opweegt tegen de nadelen⁹, is ook deze aanbeveling niet gebaseerd op een duidelijk bewezen werkzaamheid⁸. Intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties vinden we in geen enkele gevalideerde richtlijn terug. De hier besproken kleine studie en de recente literatuur vormen geen aanleiding om de huidige aanbevelingen te wijzigen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Productnaam als geneesmiddel

hyaluronzuur, natriumzout: Hyalgan® spuitamp. in situ 1 x 20 mg / 2ml