



Hoe werkzaam is viscosupplementatie in de behandeling van gonartrose?

Referentie

Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;378:e069722. DOI: 10.1136/bmj-2022-069722

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite à l'UCL.
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van viscosupplementatie in vergelijking met placebo of geen interventie bij patiënten met gonartrose?

Achtergrond

De conservatieve niet-chirurgische behandeling van gonartrose bestaat uit fysieke interventies (revalidatie, inlegzolen, orthesen, gewichtscntrole, transcutane stimulatie, en dergelijke meer), orale medicatie (analgetica, soms voorzichtig gecombineerd met opioïden, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), voedingssupplementen zoals glucosamine), topische medicatie (zoals capsaïcine of ontstekingsremmende gels) en intra-articulaire infiltraties (1).

Intra-articulaire infiltraties worden reeds lang toegepast. Initieel infiltreerde men met een corticosteroïdderivaat. De laatste vijftig jaar kregen deze de concurrentie van hyaluronzuur. Corticosteroïden hebben vooral een ontstekingsremmend effect, terwijl hyaluronzuur wordt gebruikt voor zijn kraakbeenbeschermende en zelfs kraakbeenherstellende eigenschappen. Intra-articulaire injecties met synthetisch hyaluronzuur staan bekend als viscosupplementatie. De werkzaamheid van intra-articulaire injecties werd al vaker bestudeerd (2-4), zowel die met corticosteroïden (3) als met hyaluronzuur (4). Sommige studies vergeleken de twee behandelingen zelfs met elkaar op het vlak van progressie van artrose (5). Een Franse retrospectieve studie toonde aan dat de behandeling met viscosupplementen het tijdstip van totale knieartroplastiek voor gonartrose kan uitstellen (6). In 2003 duidde Minerva reeds een gerandomiseerde dubbelblinde studie, gesponsord door de farmaceutische industrie, die concludeerde dat een hyaluronzuurinfiltratie even werkzaam is als NSAID's op het vlak van pijn in rust. Voor bewegingsgebonden pijn en functionele capaciteiten bleek hyaluronzuur superieur aan placebo of NSAID in monotherapie. In de duiding waren we voorzichtig bij de interpretatie van de resultaten die in tegenspraak waren met andere studies (7,8). In 2013 rapporteerden we de resultaten van een meta-analyse die ook ongepubliceerde gegevens includeerde. Deze studie toonde een beperkt analgetisch en functioneel effect aan, ten koste van ernstige ongewenste effecten (9).

Samenvatting

Methodologie

Meta-analyse van gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies (10).

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en COCHRANE (Central) tot september 2021, zonder taalrestrictie
- de auteurs hadden ook toegang tot ongepubliceerde studies (grijze literatuur).

Geselecteerde studies

- studies die viscosupplementatie vergelijken met placebo of geen interventie

- inclusiecriteria:
 - gebruik van gelijk welk preparaat van hyaluronzuur of een hyaluronzuurderivaat
 - vergelijking met hyaluronzuur of een hyaluronzuurderivaat versus geen interventie of placebo (zoutoplossing, hyaluronzuur in verwaarloosbare hoeveelheid (<1% van de werkzame concentratie); indien een studie viscosupplementatie in combinatie met een andere behandeling vergeleek met de andere behandeling alleen, werd de comparator beschouwd als ‘geen interventie’.
 - publicaties die ten minste 1 relevante uitkomstmaat rapporteerden (pijn, functionele winst, significante ongewenste effecten)
 - klinisch of radiologisch bevestigde diagnose van gonartrose bij ten minste 75% van de deelnemers
- exclusiecriteria:
 - vergelijking met een actieve controlegroep
 - ontbreken van gerapporteerde gegevens over de als relevant beschouwde uitkomstmaten.
- uiteindelijke inclusie van 169 studies met mediaan 92 (IQR 50 - 165) geïncludeerde patiënten per studie en een mediane follow-up van 24 (IQR 8,6 tot 27) weken; de meeste studies waren open-label waarbij men viscosupplementatie in combinatie met een andere behandeling vergeleek met een andere behandeling alleen; er waren 25 placebogecontroleerde studies (n=9 423 patiënten) met globaal genomen een laag risico op bias.

Bestudeerde populatie

- 21 163 patiënten met gonartrose met een mediane leeftijd van 61 (IQR 58 - 64) jaar, mediaan 62 (IQR 54 – 71) procent vrouwen; de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de placebogecontroleerde studies was 61 jaar, met 59% vrouwen

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit, uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil;
- secundaire uitkomstmaten: ernstige ongewenste effecten (gedefinieerd als ziekenhuisopname, verlengd ziekenhuisverblijf, blijvende of ernstige invaliditeit, aangeboren afwijkingen, levensbedreigende gebeurtenissen of overlijden) en functioneren; de verschillen worden uitgedrukt als gestandaardiseerde gemiddelde verschillen
- de auteurs definiëren een minimaal gestandaardiseerd gemiddeld verschil van -0,37 (in het voordeel van viscosupplementatie) als drempel van klinische relevantie

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: kleine (onder de drempel van klinische relevantie) afname in pijnintensiteit met viscosupplementatie versus placebo (SMD -0,08 met 95% BI van -0,15 tot -0,02; N=24; n=8 997)
- secundaire uitkomstmaten:
 - veiligheid: meer ernstige ongewenste effecten met viscosupplementatie versus placebo (3,7% versus 2,5%; RR 1,49 met 95% BI 1,12 tot 1,98, p=0,003; N=15 studies; n=6 462)
 - functioneren: geringe (onder de drempel van klinische relevantie) functionele verbetering met viscosupplementatie versus placebo (SMD -0,11 met 95% BI van -0,18 tot -0,05, p=0,001, N=19; n=6 307)
- in tegenstelling tot de niet-gesponsorde studies zag men in studies gesponsord door de farmaceutische industrie vlugger een statistisch significant gunstig effect in het voordeel van viscosupplementatie.

Besluit van de auteurs

Er is voldoende robuust bewijs dat viscosupplementatie resulteert in een lichte vermindering van de pijn bij gonartrose in vergelijking met placebo. Dit verschil is kleiner dan het minimale klinisch relevante

verschil. Er is sterk bewijs dat er meer ernstige ongewenste effecten zijn met viscosupplementatie dan met placebo. De studie onderbouwt dus niet het algemene gebruik van viscosupplementen in de behandeling van gonartrose.

Financiering van de studie

Particuliere financiering van de Arthritis Society en St Michael's Hospital Foundation en overheidsfinanciering van het Canada Research Chairs Programme.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen andere belangenconflicten met betrekking tot de studie dan deze die ze hierboven vermelden.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. Het protocol is duidelijk beschreven. Er zijn ten minste 3 databanken doorzocht en er werd ook in de grijze literatuur gezocht naar ongepubliceerde studies. De inclusiecriteria waren breed, maar relevant. Er was wel enige verwarring over de exclusiecriteria, die zelfs in de bijlagen niet duidelijk vermeld worden. Studies met actieve behandelingen worden zagezegd uitgesloten, maar in de bijlagen geven de auteurs aan dat wanneer een studie viscosupplementatie in combinatie met een andere behandeling vergelijkt met een andere behandeling alleen, deze studie wordt geclassificeerd als 'versus geen interventie'. Dat suggereert dat studies die viscosupplementatie vergelijken met een actieve behandeling toch werden opgenomen. Men bepaalde vooraf de drempels voor klinische relevantie. De studie werd gedeeltelijk gefinancierd door private verenigingen in partnerschap met farmaceutische bedrijven. De auteurs verklaren dat de sponsors geen invloed hadden op de resultaten. Aangezien de resultaten ongunstig waren voor viscosupplementatie hebben we alle redenen om dat te geloven.

Het geanalyseerde artikel beslaat in totaal 13 pagina's en talrijke bijlagen. Men includeerde een weinig homogene reeks van 169 studies, waarvan sommige werden gesponsord of uitgevoerd door de farmaceutische industrie. De belangrijkste methodologische beperking is de heterogeniteit van de studies met betrekking tot het type hyaluronzuur en de drager waarmee hyaluronzuur werd ingespoten.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten bevestigen en versterken de resultaten van een eerdere in Minerva geduide meta-analyse (8,9) die een licht, maar niet-significant klinisch effect van viscosupplementatie aantoonde. De auteurs merken op dat sinds 2009 de voordelen van viscosupplementatie (op het vlak van pijnvermindering en verbeterd functioneren) niet statistisch significant zijn aangetoond. Ze zijn verwonderd dat er ondanks dit bewijs nog steeds een groot aantal studies zijn uitgevoerd.

De auteurs wijzen erop dat recente studies, waarvan er heel wat niet gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften, onderzochten of er farmacologische varianten bestaan met een mogelijk groter effect. Verschillende van deze studies zijn nog niet afgerond, maar de inclusie van 12 000 patiënten tussen 2009 en 2021 roept ethische vragen op. Ondanks de resultaten van deze systematische review beweerde een groep van de UCL deze maand in een lokaal tijdschrift (11) dat zich richt tot alle artsen dat *“de werkzaamheid van hyaluronzuur in de literatuur uitgebreid is aangetoond; dat maakt het mogelijk om pijnstillers te verminderen en de ingreep uit te stellen (6). Afgezien van voorbijgaande lokale reacties zijn de nadelen de uitgestelde werkingsduur (4 tot 8 weken) en het feit dat de injectie moet gebeuren door een gezondheidsprofessional (idealiter 2 tot 4 keer), wat de kosten van de interventie verhoogt (hier citeren ze Bruyere (12) en zijn team van de Universiteit van Luik)”. Ze schrijven verder – en dan wel terecht - dat “injecties met hyaluronzuur*

niet worden aanbevolen in de acute ontstekingsfase; in dat geval moet worden geopteerd voor corticosteroïden vanwege hun betere kortetermijneffect...”

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In België stelt het BCFI dat de rol van viscosupplementatie in de behandeling van gonartrose niet is aangetoond (13). De klinische samenvatting van Dynamed sluit zich hierbij aan en benadrukt de verschillen in visie van de verschillende beroepsorganisaties met betrekking tot viscosupplementatie. Dynamed adviseert om het gebruik van viscosupplementatie voor te behouden voor de behandeling van patiënten bij wie chirurgie niet is aangewezen of voor patiënten jonger dan 65 jaar die niet reageren op andere niet-chirurgische opties (2).

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit levert bijkomend bewijs dat viscosupplementatie voor de behandeling van gonartrose geen significant klinisch voordeel oplevert en patiënten blootstelt aan een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten.

Referenties

1. Gacci M, Sakalis VI, Karavitakis M, et al. European Association of Urology guidelines on male urinary incontinence. *Eur Urol* 2022;82:387-98. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.05.012
2. Ballout H. Urine-incontinentie bij vrouwen verminderen door bekkenbodemspieroefeningen. *Minerva Duiding* 15/04/2021.
3. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJ. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD005654.pub4
4. Sculier JP. Prostatectomie of actieve opvolging bij gelokaliseerde laag-risico-prostaatanker? *Minerva Duiding* 15/09/2018.
5. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
6. La rédaction Minerva. Preventie van incontinentie: is training van de bekkenbodemspieren effectief? *Minerva Duiding* 15/09/2013.
7. Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007471.pub2
8. Claessens F, Haustermans K, Laurent M, Van Poppel H. Gelokaliseerde prostaatanker: lange termijn ongewenste effecten van prostatectomie en externe radiotherapie. *Minerva Duiding* 28/06/2013.
9. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1209978
10. Yang J, Ye H, Long Y, et al. Effect of pelvic floor muscle training on urinary incontinence after radical prostatectomy : an umbrella review of meta-analysis and systematic review. *Clin Rehab* 2023;37:494-515. DOI: 10.1177/02692155221136046
11. Teuvo T. Prostaatanker. *Duodecim Medical Publications*, bijgewerkt: 2017. Gescreend door *Ebpracticenet*: 2019.