Het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose

Lore Bens, K.U.Leuven

Promotor: Prof. Dr. P. Vankrunkelsven, K.U.Leuven

Co-promotoren: Dr. D. Spitaels, K.U.Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2016 – 2018

Abstract

Context

Knieartrose is een frequent voorkomende pathologie. Het incidentiecijfer in de Vlaamse huisartsenpraktijk bedraagt 5/1000 patiënten per jaar. Met de toenemende vergrijzing en toename van obesitas in de samenleving, beiden risicofactoren voor knieartrose, kunnen we verwachten dat dit cijfer in de toekomst alleen maar zal toenemen. Tot op heden is er nog geen curatieve behandeling voor knieartrose. De behandeling in de eerste lijn zou zich daarom vooral moeten richten op de behandeling in een vroegtijdig stadium van de ziekte door middel van ziekte inzicht en voornamelijk niet farmacologische interventies zoals gewichtsverlies en kinesitherapie. Daarnaast kan pijnmedicatie gebruikt worden om de symptomen te verlichten. Sinds enkele jaren is het farmacologisch behandelspectrum uitgebreid met hyaluronzuur. Dit is een glycosaminoglycaan die van nature ook in synoviaal vocht en kraakbeen voorkomt. Het heeft anti-inflammatoire effecten en zorgt voor een vertraagde apoptose van chondrocyten. Welke evidentie bestaat er omtrent hyaluronzuur en hoe frequent wordt dit toegepast?

Onderzoeksvragen

1. Wat zegt de literatuur over de effectiviteit van hyaluronzuurinjecties bij patiënten met knieartrose?
2. Hoe frequent worden patiënten met hyaluronzuur behandeld in de eigen huisartsenpraktijk? Vinden we deze cijfers ook terug in de Vlaamse populatie?
3. Wat is de ervaring van collega's over hyaluronzuur? Wat zijn barrières en bevorderende factoren om hyaluronzuur te gebruiken?

Methodologie

In de literatuur werd er gezocht naar relevante richtlijnen van de eerste en tweedelijnsgeneeskunde. Er werd een literatuuronderzoek gedaan met de termen knee osteoarthritis, intra-articular injection en variabelen als viscosupplementation, antiinflammatory agents, NSAIDs en placebo. Hiermee werd er gezocht naar meta-analyses en systematische reviews in de Medline en Cochrane database.

Verder voerden we een retrospectief observationeel dossieronderzoek uit in de eigen huisartsenpraktijk om het gebruik van hyaluronzuur in kaart te brengen. Alle patiënten waarbij er de laatste 10 jaar de diagnose knieartrose werd gesteld, werden geïdentificeerd en hun dossier werd handmatig doorgenomen. Data-analyse gebeurde met behulp van het statistisch programma SPSS. Voor een breder perspectief werden de verkoopcijfers in Vlaanderen van hyaluronzuur en orale glucosaminepreparaten van de afgelopen 10 jaar opgevraagd via Iqvia.

Tenslotte werden barrières en bevorderende factoren voor het gebruik van hyaluronzuur door huisartsen bevraagd met een focusgroep in een LOK. Hiervoor werd een semigestructureerde vragenlijst opgesteld.

Resultaten

Er werden in totaal 6 richtlijnen nagelezen, namelijk 2 richtlijnen van de eerstelijnsgeneeskunde in de Benelux en 4 richtlijnen van de Europese en Amerikaanse 2delijnsgeneeskunde. 3 richtlijnen raden het gebruik af, de andere 3 geven te kennen dat er toch enige evidentie is om het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose toe te passen. Wanneer men echter kijkt naar recente placebo-

gecontroleerde dubbelblinde studies kan men besluiten dat er wel een statistisch significant verschil is, maar dat dit zo klein is dat het mogelijks niet klinisch relevant is met een effectgrootte van -0.11.

Uit het dossieronderzoek in de eigen praktijk blijkt dat 14.6% van de patiënten met knieartrose behandeld werden met de injecties. De verkoopcijfers tonen verder dat er de afgelopen 10 jaar gemiddeld 361 spuiten hyaluronzuur en 3935 verpakkingen glucosamine werden verkocht per maand.

In de focusgroep werden er in totaal 12 barrières en 5 bevorderende factoren geïdentificeerd. De barrières bevonden zich vooral op het niveau van de richtlijn, de hulpverlener, de patiënt en het financieel vlak. De bevorderende factoren om hyaluronzuur toch toe te dienen bevonden zich eerder op het niveau van de patiënt.

Conclusie

Er is geen tot zeer lage evidentie om hyaluronzuur te adviseren als behandeling bij knieartrose. Indien men dit toch wil aanwenden als behandeling, kan men dit het best gebruiken bij fysiek actieve patiënten met een beperkte graad van artrose. Desalniettemin wordt deze behandeling vandaag frequent toegepast. Als conclusie voor de eerste lijn kunnen we stellen dat de literatuur niet toelaat om tegen of voor het gebruik van hyaluronzuur te pleiten. Eventueel gebruik zal vaak op aandringen van de patiënt gebeuren. Sowieso hebben eerst andere farmacologisch en niet-farmacologische behandelopties de voorkeur hebben.

Inhoud

Abstract 2
Inhoud ..... **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
Inleiding 5
Methode 6
Onderzoeksvraag 1: Literatuuronderzoek 6
Onderzoeksvraag 2: Het gebruik van hyaluronzuur in de eerste lijn 6
A. Dossieronderzoek in de eigen huisartsenpraktijk 6
B. Verkoopcijfers in Vlaanderen 7
Onderzoeksvraag 3: Wat is de ervaring van collega's? 7
Resultaten 7
Onderzoeksvraag 1: Literatuuronderzoek 7
Onderzoeksvraag 2: Het gebruik van hyaluronzuur in de eerste lijn 10
A. Dossieronderzoek in de eigen huisartsenpraktijk 10
B. Verkoopcijfers 12
Onderzoeksvraag 3: Ervaring van collega's 13
Discussie 14
Conclusie 16
Dankwoord 16
Referenties 16
Bijlagen 18
Bijlage 1: Informed consent focusgroep 18
Bijlage 2: Semigestructureerde vragenlijst focusgroep 18
Gebruik hyaluronzuur 18
Bijlage 3: Protocol Masterpaper 19
Bijlage 4: goedkeuring ethisch comité 24

Inleiding

Knieartrose is een frequent voorkomende pathologie. Het treft 10% van de mannen en 13% van de vrouwen in de leeftijdscategorie 60 plus.(1) Wereldwijd zien we dat dit percentage nog verder oploopt tot meer dan 40% bij de leeftijdsgroep van 75 jaar en ouder.(2) In de Vlaamse huisartsenpraktijk bedraagt de incidentie 3.434/1000 mannen per jaar en 6.5/1000 vrouwen per jaar in 2015.(3) Met klachten van pijn en stijfheid van het gewricht, draagt knieartrose bij tot een toenemende invaliditeit voor de patiënt en een lagere kwaliteit van leven.

Er zijn verschillende factoren die bijdragen tot het ontstaan van knieartrose: leeftijd, genetische predispositie, vrouwelijk geslacht, obesitas, knietrauma in de voorgeschiedenis en statiekafwijkingen.(4) Met de toenemende vergrijzing en de toename van obesitas in de samenleving kunnen we dus verwachten dat de prevalentie van knieartrose nog verder zal toenemen in de toekomst. De diagnose kan klinisch gesteld worden wanneer volgende criteria aanwezig zijn: leeftijd ouder dan 50 jaar, ochtendstijfheid van minder dan 30 minuten na het ontwaken, crepitatie bij gewrichtsmobilisatie, afwezigheid van inflammatie en gevoeligheid van de beenderige structuren met botaanwas aan de rand van het aangedane gewricht.(5)

Momenteel is er nog altijd geen curatieve behandeling voor knieartrose. De aanpak is vooral symptomatisch en gericht om verdere ziekteprogressie tegen te gaan en chirurgie uit te stellen. De behandeling kan onderverdeeld worden in 3 domeinen: niet farmacologisch, farmacologisch en chirurgisch.(6-9) Het niet-farmacologische luik bestaat uit educatie, toename van fysieke inspanning, gewichtsverlies en oefentherapie.(6) Daarnaast kan men ook kiezen voor een ondersteunende medicamenteuze behandeling in een vroeg stadium van gonartrose. De eerste keuze gaat hierbij naar paracetamol, alhoewel het gebruik als eerste keuze bij iedereen in vraag wordt getrokken.(10) Indien men hiermee onvoldoende pijnstilling bekomt, kan men andere geneesmiddelen associëren zoals een lokaal NSAID of peroraal intermittent NSAID en tramadol.(8) Naast per os en topische medicatie bestaat er ook nog de mogelijkheid van intra-articulaire injecties. Bij acute pijnopstoten van knieartrose kan er gebruik gemaakt worden van injecties met cortisone. Door het sterke anti-inflammatoire effect zorgt het voor vermindering van de pijn. Daarnaast is er sinds de jaren 90 ook een andere intra-articulaire behandeling op de markt gekomen, namelijk deze van intra-articulair hyaluronzuur.(11) Hyaluronzuur is een glycosaminoglycaan met visco-elastische eigenschappen die van nature ook voorkomt in synoviaal vocht en kraakbeen. In-vitrostudies toonden aan dat dit anti-inflammatoire effecten heeft en zorgt voor een vertraagde apoptose van chondrocyten waardoor het theoretisch een invloed zou kunnen hebben op de kraakbeendegeneratie.(8)

Het doel van deze studie is om het gebruik van hyaluronzuur voor knieartrose in kaart te brengen binnen de eerste lijn. Met een literatuurstudie wordt de evidentie over het gebruik bij knieartrose onderzocht. Om zicht te krijgen op de toepassing ervan zal enerzijds binnen de huisartspraktijk gekeken worden naar het gebruik, anderzijds zullen de landelijke verkoopcijfers in kaart gebracht worden. Ten slotte wordt een focusgroep georganiseerd om mogelijke barrières of facilitators voor het gebruik in de eerste lijn in kaart te brengen.

Methode

Onderzoeksvraag 1: Literatuuronderzoek

Bij het literatuuronderzoek ging de voorkeur uit naar het nalezen van richtlijnen en systematische reviews. De specifieke richtlijnen van de BENELUX en internationale richtlijnen van de specialismen reumatologie en orthopedie werden nagekeken. Reviews werden opgezocht via de Medline en Cochrane database. Hiervoor werd er een PICO opgesteld.

P: patiënten met knieartrose. (zoektermen: knee osteoarthritis als meshterm met daarnaast diens variabelen knee osteoarthritis, knee osteoarthritides, knee joint, knee joints).

I: intra-articualire injecties met hyaluronzuur (zoektermen: Intra-articular injection als meshterm en andere variabelen waaronder viscosupplementation, viscosupplements, intraarticular injection, intra articular injection, intra-articular injection, visco supplement of IA-HA)

C: placebo of gangbare therapie (zoektermen: anti-inflammatory agents, Non-Steroidal anti inflammatory agents, NSAIDs, analgesics, placebo, sham treatment, placebo effect)

O: klinische verbetering (op basis van vragenlijsten, pijnscore)

Onderzoeksvraag 2: Het gebruik van hyaluronzuur in de eerste lijn

A. Dossieronderzoek in de eigen huisartsenpraktijk

Dit dossieronderzoek werd uitgevoerd in een duo-praktijk in een landelijke regio. Het elektronisch medisch dossier in deze praktijk werd geraadpleegd via het softwareprogramma CareConnect. Het aantal actieve patiënten in 2017 bedroeg 2148 .

Verschillende inclusiecriteria werden geformuleerd om zo veel mogelijk patiënten met knieartrose te identificeren en onderrapportage te vermijden. Er werd gezocht met de volgende diagnostische termen, gecodeerd of via vrije tekst:

1. ICPC-2 code L90 (gonartrose)
2. Verschillende schrijfwijzen van knieartrose als vrije tekst (gonartrose, gonarthrose, artrose knie, arthrose knie, artrose van de knie)
3. ICPC-2 code L15 (knieletsel) + geboortedatum kleiner dan 2/10/1967
4. Art(h)roscopie + geboortedatum kleiner dan 2/10/1967

De geïdentificeerde patiënten werden eerst per diagnostische term in een excelbestand geplaatst. Vervolgens werden alle lijsten in 1 bestand geplaatst en werd er ontdubbeld. Wanneer een patiënt in verschillende lijsten stond, werd die enkel in de bovenste zoekterm weerhouden. De gecodeerde diagnose gonartrose primeerde dus boven artroscopie.

Vervolgens werden de individuele dossiers van de geïncludeerde patiënten doorgenomen. Alle patiënten kregen een nummer om zo de anonimiteit te garanderen. Patiënten die overleden waren

of waarbij er toch geen duidelijke diagnose was van knieartrose werden geëxcludeerd. Voor statistische analyse van de bekomen gegevens werd er gebruik gemaakt van het programma SPSS.

B. Verkoopcijfers in Vlaanderen

De verkoopcijfers werden opgevraagd via Iqvia. Dit is een Amerikaans bedrijf dat zich bezighoudt met klinische studies en daarnaast ook gezondheidsinformatie bestudeert. Ze beschikken over de verkoopcijfers van tal van geneesmiddelen en voedingssupplementen. Via hen bekwamen we de verkoopcijfers van de afgelopen tien jaar van intra-articulair hyaluronzuur en orale glucosaminepreparaten.

Onderzoeksvraag 3: Wat is de ervaring van collega's?

Om een beter inzicht te krijgen in de barrières en bevorderende factoren die huisartsen ervaren om hyaluronzuur voor te schrijven, werd er een focusgroep georganiseerd in de LOK. Hiervoor werd eerst een semigestructureerde vragenlijst opgesteld op basis van de resultaten van de literatuurstudie en de bevindingen van het dossieronderzoek. Tijdens deze vergadering werd er door middel van deze semigestructureerde vragenlijst het gebruik van hyaluronzuur besproken en werden de barrières of de facilitators ervan in kaart gebracht. De uitgebreide vragenlijst kan men vinden in bijlage. De barrières en bevorderende factoren die hierbij aan het licht kwamen, werden vervolgens opgedeeld in de categorieën beschreven door Grol et al, namelijk: de richtlijn zelf, hulpverlener, de patiënten, de sociale omgeving, het organisatorisch niveau en het financieel, politiek en maatschappelijk niveau.(12)

Resultaten

Onderzoeksvraag 1: Literatuuronderzoek

De richtlijnen van de eerstelijnsgeneeskunde in de BENELUX werden nagelezen. Daarnaast werd er ook gekeken naar de internationale richtlijnen van de specialisaties reumatologie en orthopedie. Met de opgestelde PICO werden er 119 artikels weerhouden via Medline en 1 via de Cochrane database.

De richtlijn van EBMPracticenet over artrose vermeldt dat er een evidentie graad C is voor het gebruik van hyaluronaat bij knieartrose.(13) Men raadt hierbij aan om 3-5 injecties te geven met intervallen van 1 week. NHG raadt het gebruik van hyaluronzuurinjecties af.(14)

De laatste update over knieartrose van de Europese reumatologievereniging EULAR, dateert van 2003.(15) Men stelt dat de basisbehandeling van knieartrose niet-medicamenteus is en gericht is op gewichtsvermindering, educatie en oefentherapie. Indien men toch medicatie wil geven, is de eerste keuze paracetamol. Indien men hiermee onvoldoende beterschap bekomt, kan men overschakelen naar een oraal NSAID preparaat. Er is in deze richtlijn onduidelijkheid over het gebruik van glucosaminesulfaat en chondroitinesulfaat als orale preparaten. Beide zijn belangrijke bestanddelen van glycosaminoglycanen. Een meta-analyse toonde aan dat deze producten een effect hadden op pijn in vergelijking met placebo, maar dat dit waarschijnlijk overdreven is, gezien de grote kans op

publication bias.(16) Verder zag men in vergelijking met orale NSAIDs dat er met dit laatste een betere reductie is van pijn, maar dat dit effect ook snel stopte bij het beëindigen van de behandeling. Bij chondroïtine was er een gestage verbetering, maar dit effect duurde ook langer.

Wat betreft hyaluronzuurinjecties kon men besluiten dat het een significant effect kent ten opzichte van placebo voor een periode van 60 dagen tot een jaar. Het zou daarnaast mogelijks een modificerend effect hebben op de structuur van het kraakbeen. Men besluit dan ook dat er toch enige evidentie is om injecties met hyaluronzuur toe te passen met als resultaat een verbetering van de pijn (1B) en de functie (1B). In vergelijking met steroïdinjecties heeft het een langduriger effect, maar het komt langzamer op gang. Er is verder minimale evidentie dat het een effect heeft op de ziekteprogressie. Het is nog onduidelijk welke plaats het kent in de behandeling. Wel is het duidelijk dat men een beter effect bekomt bij patiënten met een eerder beperkte graad van artrose.

De richtlijn van OARSI (osteoathritis research society international) over de niet-chirurgische behandeling van knieartrose werd geschreven door huisartsen, reumatologen, orthopedisten en revalidatieartsen.(17) Zij kwamen overeen dat de basisbehandeling van knieartrose bestaat uit verstevigende oefeningen, activatie en gewichtsreductie. Verdere behandelingsopties zijn het gebruik van NSAIDs, injecties met corticosteroiden en biomechanische interventies zoals een brace. Er is geen duidelijke aanbeveling over het aanwenden van intra-articulair hyaluronzuur gezien de inconsistente resultaten van de verschillende meta-analyses. Recente studies wijzen eerder in de richting van een klein maar wel significant effect van intra-articulair hyaluronzuur met een effect binnen de 4 weken en een piekeffect op week 8 dat blijft aanhouden tot week 24.(18)

De NICE-guideline raadt het gebruik van intra-articulair hyaluronzuur af.(19) Ze staafden dit advies op de resultaten van 96 RCT's. De graad van bewijs wisselde tussen zeer laag tot matig waarbij er vaak sprake was van risico's op bias door onnauwkeurigheid en inconsistentie.

Ook de richtlijn van de AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) raadt het gebruik af.(20) Ze erkennen dat meta-analyses een statistisch significant verschil kunnen aantonen die pleiten voor het gebruik van hyaluronzuurinjecties. Doch is dit effect minder dan 0.5 van het MID (meaningfully important difference). Dit wil zeggen dat er geen klinisch relevant verschil is voor de patiënt ondanks het feit dat het wel statistisch significant is.

De Cochrane review van Bellamy analyseerde 76 studies over het gebruik van hyaluronzuur.(21) Het merendeel van de studies (40 studies) vergeleken het effect van hyaluronzuur met placebo injecties. Daarnaast werden er ook studies geïncludeerd die hyaluronzuur vergeleken met intra-articulair corticosteroidinjecties, NSAIDs, kinesitherapie, oefentherapie en artroscopie van de knie. 15 studies bestudeerden het effect van verschillende hyaluronzuurinjecties onderling. In vergelijking met placebo, besluit deze studie dat er een significant verschil is ten voordele van hyaluronzuurinjecties, waarbij er vooral een beterschap is tussen week 5 en 13 met 54% beterschap op pijn en 32% beterschap op de functionaliteit van de knie. Verder vond men dat een behandeling met NSAID's vergelijkbare effecten heeft en dat men in vergelijking met corticosteroïdinjecties een langduriger effect behoudt.

Gezien de uiteenlopende resultaten van de verschillende meta-analyses en daarmee gepaard gaand, de verschillende adviezen in de richtlijnen, richten recentere studies zich eerder op het klinisch

relevante verschil, dan het statistisch significant verschil. Dit valt ook reeds af te leiden uit het advies van de AAOS. Een systematische review van Rutjes die injecties met hyaluronzuur vergeleek met placebo, beschreef het minimaal klinisch relevant verschil.(22) Ze legden dit vast op -0.37 effectgrootte. 89 studies werden geÏncludeerd met een totaal van 12 667 patiënten. Het verschil met placebo was significant, maar niet klinisch relevant met een effectgrootte van -0.11.

Een volgende studie uitgevoerd door Jevsevar et al, bouwde op de idee van een minimaal klinisch relevant verschil verder.(23) Ze vonden echter dat de idee van Rutjes te conservatief was. Ze legden de grens op 50% van het minimaal klinisch relevant verschil aangezien dat er toch een aanzienlijk aantal patiënten een voordeel zouden hebben van een gemiddeld effect dat groter is dan 50% van het minimaal klinisch relevant verschil (=MID, minimal important difference), zelfs als het confidence-interval niet met het MID zou overlappen.(24) Daarnaast wilden ze op zoek gaan naar de best mogelijke evidentie die er bestaat rond de injecties. Ze includeerden daarom enkel dubbelblinde studies in hun systematische review die intra-articulaire injecties met hyaluronzuur vergeleek met die van placebo. Deze studie toonde aan dat het effect van hyaluronzuur ten voordele van placebo nog veel kleiner was zodat het effect kleiner was dan de helft van de MID, zowel voor pijn (29% van MID), functie (48% van MID) als stijfheid (39% van MID) van het gewricht. Men kon dan ook besluiten dat er geen relevant verschil is tussen hyaluronzuur en placebo-injecties.

De volgende vraag die men dan kan stellen is of er een verschil is tussen het gebruik van hyaluronzuur en NSAIDs. 2 studies hebben het effect van beide vergeleken. De eerste studie is een meta-analyse met een patiëntentotaal van 20 049 patiënten, gepubliceerd in 2015.(25) In deze studie ontvingen 13 698 patiënten intra-articulair hyaluronzuur, 355 patiënten kregen orale NSAIDS. Men kon besluiten dat de effecten op pijn en functie gelijkaardig waren. De 2de systematische review had een patiëntentotaal van 712 patiënten.(26) De effecten op pijn en functie van de knie zijn ook hier verglijkbaar tussen de twee opties. Wat betreft neveneffecten van beide behandelingsopties, vermeldt men voor de inspuiting pijn ter hoogte van de injectieplaats en voor NSAIDs meer maagproblemen. Gezien het goede veiligheidsprofiel van de injecties besluit men dan ook dat de injecties een valabel alternatief zijn voor orale NSAIDs.

Een andere veelvoorkomende behandelingsoptie is de intra-articulaire corticosteroÏdinjectie. De meta-analyse van Campbell vergeleek naast het verschil met NSAIDS ook het verschil met de hyaluronzuurinjecties.(25) Men zag hierbij dat corticosteroïdinjecties een groter effect hebben op de pijn gedurende de eerste 4 weken, maar op 5 en 13 weken zag men een beter effect met intra-articulair hyaluronzuur. Dit effect persisteerde tot 26 weken. Een andere dubbelblinde studie had dezelfde opzet.(27) Er werden in totaal 110 patiënten gerandomiseerd. Zij kregen ofwel 1 injectie met hyaluronzuur of corticosteroïden. Na 6 maanden hadden beide groepen een gelijkaardige verbetering op vlak van pijn, functie en range of motion. De eerste 2 weken zag men ook een grotere verbetering in de groep met corticosteroïden op vlak van pijn en functie.

Onderzoeksvraag 2: Het gebruik van hyaluronzuur in de eerste lijn

A. Dossieronderzoek in de eigen huisartsenpraktijk

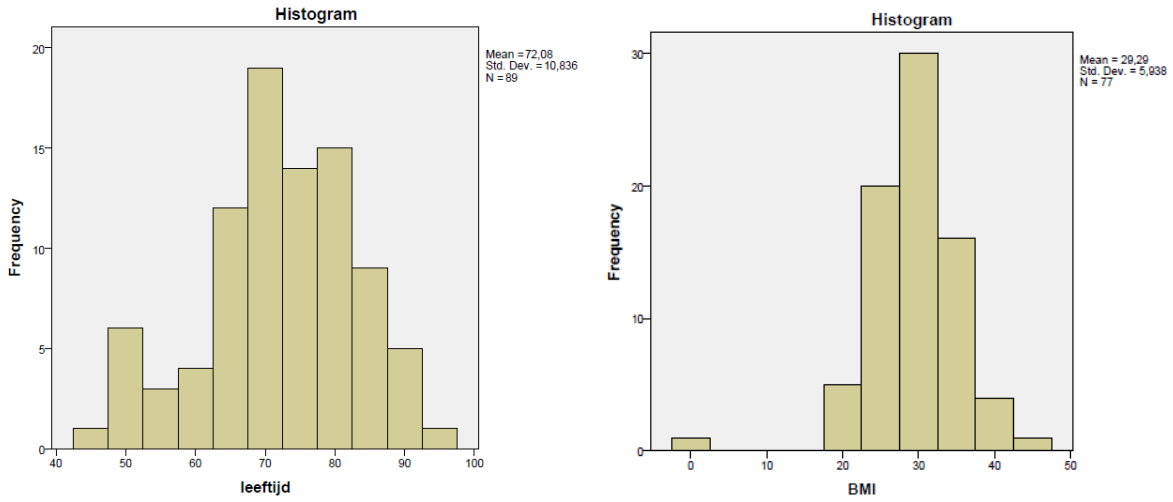
Door middel van de verschillende zoekopdrachten, weergegeven in onderstaande tabel, werden er in totaal 269 patiënten gevonden. Als volgende stap werden de verschillende lijsten met elkaar vergeleken en handmatig ontdubbeld. Wanneer een patiënt in verschillende lijsten stond, werd die enkel in de bovenste zoekterm weerhouden. De gecodeerde diagnose gonartrose primeerde dus boven artroscopie.

Zoekopdracht	**Inclusie na audit**	**Uiteindelijke inclusie na ontdubbeling**
	N= 269	N= 153
ICPC-2 code L90 (gonartrose)	89	89
Titel bevat gonartrose	89	7
Titel bevat gonarthrose	12	8
Titel bevat artrose knie	2	1
Titel bevat arthrose knie	1	1
Titel bevat artrose van de knie	5	0
ICPC-2 code L15 (klachten van de knie) en leeftijd >45 jaar	36	29
Arthroscopie + geboortedatum ≤ 2/10/1965	18	13
Artroscopie + geboortedatum ≤ 2/10/1965	7	5
Arthroscopie knie + geboortedatum ≤ 2/10/1965	10	0

Na ontdubbeling bleven er 153 patiënten over. Zij kregen elk een nummer en hun dossier werd ingelezen. Vervolgens werden er nog 64 patiënten in totaal geëxcludeerd. 20 patiënten werden geëxcludeerd omwille van kniepijn zonder een verhaal van artrose, 3 omwille van een eenmalig contact, 28 omdat ze de afgelopen 10 jaar geen patiëntencontact meer hadden voor gonartrose, 8 omwille van een artroscopie schouder en ten slotte 5 omdat er geen duidelijke informatie kon terug gevonden worden over knieartrose of kniepijn. Zo bleven er uiteindelijk nog 89 patiënten over voor analyse.

De duo-praktijk waar het dossieronderzoek werd verricht kende 2148 actieve patiënten in 2017. De prevalentie van knieartrose bedraagt dus 4.14 % .

In de bestudeerde patiëntenpopulatie zaten 48 vrouwen (53.9%) en 41 mannen (46.1%). De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar op het moment van de audit. De jongste patiënt was 45 en de oudste 97 jaar. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose van knieartrose gesteld werd bedroeg 66 jaar, met een minimumleeftijd van 37 en een maximumleeftijd van 88 jaar.



Er werd bij 77 van de 89 patiënten een BMI in het patiëntendossier teruggevonden. De BMI varieerde tussen 20 en 43 met een gemiddelde van 29. Een andere onderzochte parameter was het al of niet fysiek actief zijn van de patiënt. De definitie die we hiervoor hanteerden was deze volgens Bouchard 1994 : “Alle activiteiten waarbij het lichaam bewogen wordt door het leveren van spierarbeid, wat gepaard gaat met energieverbruik”. Op deze manier valt dus niet alleen sporten onder fysiek actief zijn, maar ook tuinieren, winkelen en activiteiten om zich te verplaatsen zoals fietsen. Bij 84 van de 89 onderzochte patiënten konden er hierover gegevens worden teruggevonden. 65 patiënten (73%) waren fysiek actief, 19 patiënten (21.3%) niet.

Ingestelde behandeling

Wanneer men kijkt naar de behandelingen die werden ingesteld, zien we dat er bij 60 patiënten (67.4%) ooit paracetamol werd voorgeschreven en bij 64 patiënten (71.9%) NSAID’s. Er werd hierbij geen onderscheid gemaakt tussen topische of orale preparaten. Bij 4 patiënten (4.5%) werden zwakke opioiden zoals tramadol voorgeschreven. Bij 6 patiënten (7%) werden er nooit pijnstillers voorgeschreven. Bij 9 patiënten (10,1%) werden er intra-musculaire corticosteroidinjecties toegediend.

Van de 89 patiënten, werden er bij 13 (14.6%) van hen hyaluronzuurinjecties toegediend. In 13 van de 14 gevallen werd hyaluronzuur gestart door de orthopedisch chirurg. Bij 1 patiënt werd dit gestart door de huisarts. Bij 6 patiënten (46.2%) werd er vervolgens 1 injectie gegeven, bij 5 patiënten (38.5%) werden er 3 injecties gegeven en bij 2 patiënten (15.4%) 2 injecties. Bij de patiënt waarbij dit gestart werd door de huisarts werden er 3 injecties gegeven.

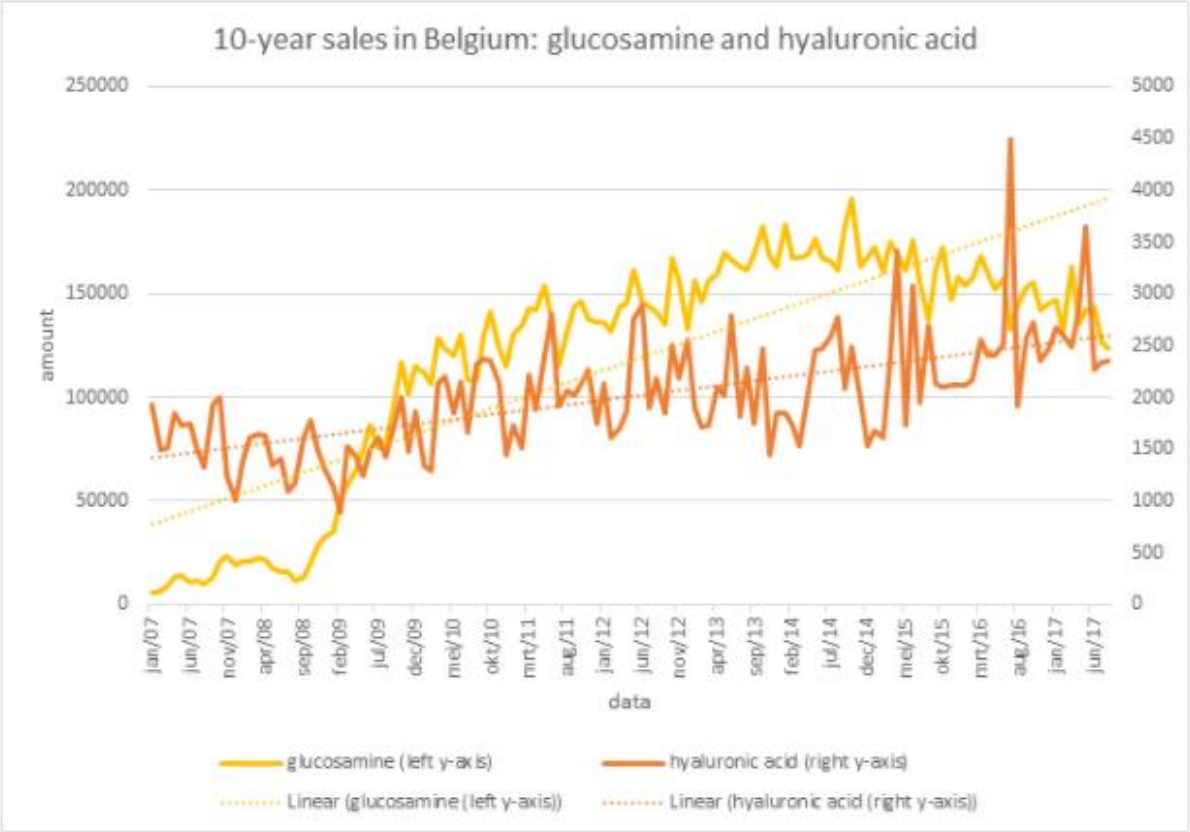
Om een idee te krijgen van de plaats van hyaluronzuurinjecties in de behandeling van knieartrose, hebben we ook gekeken naar de tijd die verstrijkt tussen het stellen van de diagnose en het starten met hyaluronzuurinjecties. Hierbij stellen we vast dat bij 7 van de 13 patiënten de injecties werden toegediend binnen de eerste 3 maanden van de diagnose. Bij 1 van die 7 patiënten werd er volgens

het dossieronderzoek zelfs een maand eerder de injectie toegediend dan de datum van diagnose. Logischerwijs is dit eerder een fout in het medisch dossier waarbij de diagnose later genoteerd werd in het dossier. Bij de overige 6 patiënten werden de injecties 19,24,25, 52 en 68 maanden toegediend na de diagnose.

Ten slotte werden er bij 23 van de 89 patiënten (25.8%) een knieprothese geplaatst.

B. Verkoopcijfers

Via Iqvia ontvingen we de verkoopcijfers van de afgelopen tien jaar van intra-articulair hyaluronzuur en orale glucosaminepreparaten.

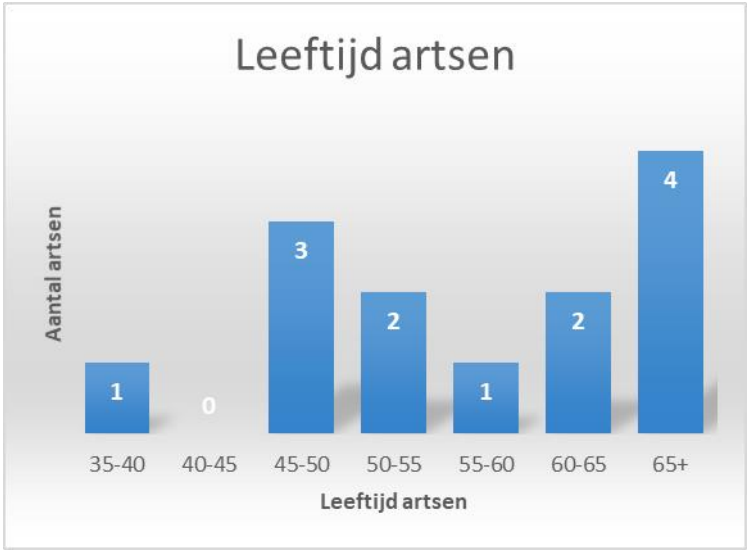


Deze grafiek toont de verkoopcijfers over de periode van de afgelopen tien jaar. In de Y-as staat de DDD (Defined Daily Dose) weergegeven van glucosamine (links) en hyaluronzuur (rechts). DDD is een term voor het behandelingsvolume, gebaseerd op de gemiddelde hoeveelheid van een geneesmiddel dat dagelijks nodig is voor de behandeling van een volwassen patiënt, voor de belangrijkste indicatie van dat geneesmiddel. Dit wordt bepaald door een groep deskundigen van het WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Het aantal verpakkingen glucosamine die met deze DDD-waarde overeenkomt, is de DDD-waarde gedeeld door 30. Voor hyaluronzuur is dit de DDD-waarde gedeeld door 5.55. Zo kunnen we dus aflezen dat er in de maand december 2009 een DDD was van 115320 voor glucosamine, wat overeenkomt met 3844 verpakkingen die deze maand werden verkocht. Voor hyaluronzuur was er die maand een DDD van 1867 wat overeenkomt met 336 injecties hyaluronzuur die die maand werden toegediend.

In de grafiek werd ook een trendlijn toegevoegd. Hiermee kunnen we een stijging in het gebruik van hyaluronzuurinjecties vaststellen met in 2016 een gemiddelde van 460 injecties in Vlaanderen per maand. Wat betreft de orale preparaten met glucosaminoglycaan zien we een iets sterker stijgende trend met een piekgebruik in het jaar 2014 met 5745 verpakkingen gemiddeld per maand. Mogelijks zijn de verkoopcijfers zelfs nog iets hoger aangezien de verkoop van de website pharmaline hierbij niet is meegerekend omdat dit een Nederlands bedrijf is.

Onderzoeksvraag 3: Ervaring van collega's

De focusgroep werd gehouden in de LOK in de Antwerpse Kempen. Er namen 13 artsen aan deel, 7 ervan waren vrouwen, 6 ervan mannen. De gemiddelde leeftijd van de artsen is 57 jaar. 8 artsen hadden een solopraktijk. 4 artsen zaten in een duo-praktijk en 1 arts zat in een groepspraktijk. In deze groepspraktijk zit ook 1 sportarts, waardoor er een duidelijk verschil was tussen deze praktijk en de andere praktijken. Zij gebruikten de injecties regelmatig. De andere praktijken verwezen hiervoor naar een orthopedist.





Door middel van een semigestructureerde vragenlijst werden er in totaal 12 barrières en 5 bevorderende factoren geïdentificeerd. Deze werden vervolgens opgedeeld in de categorieën beschreven door Grol et al, namelijk: de richtlijn zelf, de hulpverlener, de patiënten, de sociale omgeving, het organisatorisch niveau en het financieel, politiek en maatschappelijk niveau.(12)

De richtlijn zelf

Op dit niveau werden er 3 barrières benoemd. Enerzijds hadden een aantal artsen geen idee wat de richtlijnen vermelden over het gebruik van hyaluronzuurinjecties. Andere artsen, die dit wel wisten, gaven aan dat er geen duidelijke consensus te vinden was over het gebruik van intra-articulair hyaluronzuur in de eerste lijn. Een andere arts zei dat hij nog nooit overtuigende studies had gelezen die hem overtuigden om het gebruik ervan aan te raden.

De hulpverlener

De voornaamste barrière die hierbij werd aangehaald was het gebrek aan ervaring. De meeste artsen hadden onvoldoende ervaring met het toedienen van intra-articulaire hyaluronzuurinjecties. Ze vonden dat ze over onvoldoende kennis beschikten om de juiste indicatie te stellen voor die

behandeling en onvoldoende vertrouwd waren met de toediening zelf. Ze verwezen de patiënt daarom vaak door naar een orthopedist om een behandeling voor knieartrose in te stellen.

De patiënt

Bij de artsen die wel vertrouwd waren met het toedienen van de injecties werden er 4 barrières en 4 bevorderende factoren gevonden op vlak van patiënteigenschappen. Ze benoemden obese, weinig mobiele of oude patiënten als barrières voor het toedienen van de injecties. Ook ver gevorderde artrose of grote kraakbeendefecten op MRI werden beschouwd als barrières. Bevorderende patiënteigenschappen om intra-articulaire injecties toe te dienen zijn enerzijds jonge of fysiek actieve patiënten. Anderzijds werden hyaluronzuurinjecties als behandeloptie ook voorgesteld wanneer andere behandelingen minder haalbaar waren. Bijvoorbeeld patiënten die veel last hebben van nevenwerking van NSAID's (zoals maagproblemen) of patiënten waarbij een toename van fysieke activiteit moeilijk te realiseren is.

De sociale omgeving

Er werden geen duidelijke barrières geïdentificeerd in de sociale omgeving. Als bevorderende factor komt het af en toe wel voor in de praktijk dat patiënten injecties willen omdat het bij familie of vrienden een goed resultaat opleverde.

Het organisatorisch niveau

Verschillende artsen gaven aan dat ze zelf te weinig expertise hebben voor de behandeling van gonartrose. Ze verwijzen hiervoor dan ook vaak door naar een orthopedist. Via de verslagen lezen ze toch regelmatig dat hyaluronzuur hierbij werd toegepast als behandeling.

het financieel, politiek en maatschappelijk niveau

Op dit niveau konden er 2 barrières weerhouden worden. De injecties met hyaluronzuur zijn niet terugbetaald en zijn vrij duur. Er zijn verschillende spuiten op de markt waarbij hyalgan als enige is opgenomen in BCFI. Dit kost €32 per spuit. Er zijn daarnaast ook duurdere varianten op de markt met een prijs rond de €70. In de praktijken waar men met de injecties werkt, start men meestal met een 2-3 injecties en worden ze verder in sommige gevallen in onderhoud gegeven 1 keer per 3 maanden. Na de 3 initiële injecties wordt het resultaat geëvalueerd. Indien de behandeling dus een beperkt effect kent, is de patiënt wel al een kleine honderd euro kwijt. Verder vonden de artsen het "geen belemmerende factor dat een intra-articulaire injectie geen nomenclatuurnummer kent.

Discussie

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat er moeilijk een consensus te vinden is over het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose. 3 richtlijnen raden het gebruik af, de andere 3 geven aan dat er wel enige evidentie is om het gebruik ervan te adviseren. Wanneer men kijkt naar meta-analyses die het verschil tussen placebo en hyaluronzuur onderzochten, kan men besluiten dat er een klein verschil is ten voordele van hyaluronzuur. Doch recentere en kwalitatief betere studies tonen aan dat dit verschil vermoedelijk nog kleiner is, waardoor het mogelijks niet meer klinisch relevant is. In vergelijking met NSAIDs en corticosteroïden tonen de studies dat er geen verschil is met hyaluronzuurinjecties. In de praktijk zien we dat hyaluronzuur bij 14.6% van de patiënten met knieartrose werd toegepast. In Vlaanderen zien we de afgelopen tien jaar een licht stijgende trend

met in 2016 een gemiddelde van 460 injecties per maand. Het focusgesprek leert ons verder dat er vooral barrières zijn voor de huisarts om hyaluronzuurinjecties toe te dienen. Deze bevinden zich vooral op vlak van de richtlijnen, de hulpverlener, de patiënt en het financieel niveau.

In het dossieronderzoek werd er voornamelijk gefocust op de medicamenteuze behandelingsopties. We zien dat er slechts bij 6% van de patiënten nooit medicatie werd voorgeschreven. Gezien paracetamol en lage dosissen NSAIDs ook te verkrijgen zijn zonder voorschrift, kan dit cijfer dus nog kleiner zijn. Er werd in dit dossieronderzoek niet nagegaan hoeveel patiënten kinesitherapie kregen en hoeveel patiënten er voor knieartrose werden verwezen naar een orthopedist of reumatoloog. Bij 14.6% van de patiënten werden er injecties met hyaluronzuur gedocumenteerd in het medisch dossier. Dit was in het gros van de gevallen terug te vinden in verslagen van de 2de lijnsgeneeskunde. We konden verder bij 10.1% van de patiënten injecties met corticosteroïden terugvinden als behandeling. In de onderzochte praktijk zouden er dus op basis van deze gegevens de afgelopen tien jaar meer patiënten behandeld zijn met injecties hyaluronzuur dan met corticosteroïden. Een mogelijke verklaring voor dit cijfer is het feit dat hyaluronzuur in deze praktijk toch vooral werd aangewend in de 2de lijn en daardoor ook beter gedocumenteerd was. Opstoten van knieartrose, mogelijks behandeld met corticosteroïdinjecties, behandeld door de 1ste lijn daarentegen zijn slechter gedocumenteerd in het medisch dossier.

In de focusgroep werden 12 barrières en 5 facilitators geïdentificeerd. De barrières bevonden zich vooral op het vlak van de richtlijnen, de hulpverlener, de patiënt en het financieel niveau. Enerzijds wisten enkele artsen niet wat de richtlijnen adviseerden over het gebruik van hyaluronzuur, anderzijds vonden ze dat er wetenschappelijk te weinig evidentie was om het te gebruiken. Dit uit zich vervolgens ook in de barrières van de hulpverlener, waarbij de meeste artsen te weinig ervaring hadden in het aanwenden van hyaluronzuurinjecties als behandeling. De artsen die wel vertrouwd waren met het toedienen van hyaluronzuurinjecties, beschouwden obese, weinig mobiele en oude patiënten als barrières om de injecties te gebruiken. Ten slotte gaat het hier ook om een relatief dure behandeling voor de patiënt. De bevorderende factoren bevonden zich vooral op het niveau van de patiënt zelf, waarbij men hyaluronzuur vooral voorstelde bij jonge of fysiek actieve patiënten met een eerder beperkte graad van artrose. Daarnaast durfde men het ook voorstellen wanneer andere behandelopties, zoals pijnstillers nevenwerkingen gaven.

Tot nu toe was het niet duidelijk welke plaats hyaluronzuur kent bij de behandeling van knieartrose. In het dossieronderzoek stelden we vast dat bij 53% van de patiënten behandeld met hyaluronzuur, de injecties werden toegediend tijdens de eerste 3 maanden van diagnose. Nagenoeg alle injecties werden geplaatst in de 2de lijn. Een verklaring zou dus kunnen zijn dat gonartrose pas als diagnose werd genoteerd in het dossier na radiografische bevestiging of bij bevestiging van de diagnose in 2de lijn en dat de injecties daarom zo snel na diagnose worden toegediend als behandeling. Wel staat vast dat in deze gevallen de injecties als 1ste keuze middel werden aangewend door orthopedisten. Conclusies kunnen hier echter zeker niet uit getrokken worden. Het is in deze audit ook niet gekend hoeveel patiënten met knieartrose werden verwezen naar een orthopedist of reumatoloog voor behandeling. Ook is het zo dat patiënten niet-traumatische kniepijn vaak terloops vermelden tijdens een contact. In dat geval is er meestal een onderrapportering in het medisch dossier. Daarnaast zijn klassieke analgetica waarschijnlijk wel al uitgeprobeerd vooraleer men naar een orthopedist gaat.

Conclusie

Hyaluronzuur is een veilige behandeling. Ondanks de veelbelovende in-vitrostudies, kan men het effect in-vivo maar moeilijk aantonen. De kwalitatief betere studies kunnen geen of slechts een beperkt voordeel aantonen ten opzichte van placebo. Welke plaats hyaluronzuur dan kent in de behandeling van artrose is onduidelijk. De verschillende richtlijnen spreken elkaar hierin tegen. Ofwel raadt men het gebruik af, ofwel kan men het proberen bij patiënten met een beperkte graad van artrose. Ondanks de beperkte evidentie worden hyaluronzuurinjecties toch veelvuldig toegepast in de praktijk. Dit kunnen we afleiden uit de resultaten van de verkoopcijfers en de focusgroep. Ook in de eigen huisartsenpraktijk werden 14.6% van de patiënten met knieartrose behandeld met de injecties. Voor de algemene huisartsenpraktijk kunnen we dan ook aanbevelen dat er als behandeloptie vaker moet gedacht worden aan de niet-farmacologische behandelingsopties zoals kinesitherapie en gewichtsreductie.

Dankwoord

Graag zou ik mijn promotor professor Vankrunkelsven en co-promotor David Spitaels willen bedanken voor hun input en advies bij het verwezenlijken van mijn masterthesis. Ik dank hen in het bijzonder ook voor de hulp bij de statistische analyses.

Verder dank ik ook Iqvia voor het leveren van de verkoopcijfers van de glucosaminepreparaten en hyaluronzuurinjecties.

Ten slotte wil ik mijn twee praktijkopleiders Kim Van Cappellen en Kris Vandervoort bedanken voor hun begeleiding de afgelopen 2 jaar. Ik heb bij hen een zeer aangename tijd gekend en kijk dan ook uit naar de samenwerking in de toekomst.

Referenties

1. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Clinics in geriatric medicine. 2010;26(3):355-69.
2. World Health Organization Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium.Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Department of general practice, KU Leuven. Intego-project 2015. Beschikbaar via: http://www.intego.be". Geraadpleegd 2018 maart 18
4. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. Clinics in geriatric medicine. 2010;26(3):371-86
5. Altman R, 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): p. 1039-49
6. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(7):1125-35.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis care & research. 2012;64(4):465-74.

8. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M, et al. (2015). The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskeletal Disorders, 16(1), 321.
9. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and cartilage. 2008;16(2):137-62.
10. Moore N, Salvo F, Duong M, Gulmez SE, et al. Does paracetamol still have a future in osteoarthritis? The Lancet, 2016; 387(10033), 2065-2066
11. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol Suppl. 1993;39:3-9.
12. Grol R, Wensing M, Eccles M. Improving patiënt care: the implementation of change in clinical practice. Elsevier Butterworth Heinemann, 2005.
13. Ebpracticenet: artrose. Article ID: ebm00396(020.075); https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00396 Accessed March 18,2018.
14. NHG-standaarden: Niet-traumatische knieklachten; https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-niet-traumatische-knieklachten Accessed March 18, 2018
15. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-1155.
16. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis. *Jama*. 2000;283(11):1469.
17. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2014;22(3):363-388.
18. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. *Osteoarthr Cartil*. 2011;19(6):611-619.
19. NICE. Osteoarthritis: care and management Osteoarthritis: care and management Clinical guideline Y Your responsibility our responsibility. 2014;(February 2014). https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/osteoarthritis-care-and-management-pdf-35109757272517.
20. American Academy of Orthopaedic Surgerons. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013:973.
21. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD005321.
22. Jüni P, Rutjes AWS, Da Costa BR, Reichenbach S. Re: Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*. 2013;158(1):75-76.
23. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Jt Surg*. 2015;97(24):2047-2060.
24. Johnston BC, Thorlund K, Schünemann HJ, Xie F, Murad MH, Montori VM, Guyatt GH. Improving the interpretation of quality of life evidence in meta-analyses: the application of minimal important difference units. Health Qual Life Outcomes. 2010;8(1):116. Epub 2010 Oct 11.
25. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of??Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of??Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31(10):2036-2045.
26. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in

comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):593-599.
27. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis. *J Bone Jt Surg*. 2016;98(11):885-892.
28. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167-175.

Bijlagen

Bijlage 1: Informed consent focusgroep

Dit document heeft betrekking op de deelname aan wetenschappelijk onderzoek aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven met als titel: 'Het gebruik van intra-articulair hyaluronzuur'.
Achtergrondinformatie: Knieartrose is een frequente problematiek in de huisartsenpraktijk. Als behandeling kan men kiezen voor fysiotherapie, analgetica of chirurgie. Daarnaast kan men ook nog intra-articulaire injecties met hyaluronzuur geven. Via dit onderzoek, zouden we willen nagaan hoe verbreid deze therapie is in de huisartsenpraktijk en in de tweedelijn, en wat jullie opvattingen zijn over het gebruik van hyaluronzuur.
Procedure: De studie wordt uitgevoerd aan de hand van een focusgroep in de lokale kwaliteitsgroep. Dit wordt opgenomen op audiotape. De analyse van de resultaten gebeurt volledig anoniem.
Vertrouwelijkheid: De gegevens worden anoniem verwerkt. In plaats van namen, wordt er gebruik gemaakt van codes, zodat in wetenschappelijke tijdschriften uw naam niet kenbaar gemaakt wordt.
Recht op informatie: U heeft het recht om informatie op te vragen in verband met deze studie.

Bijlage 2: Semigestructureerde vragenlijst focusgroep

Gebruik hyaluronzuur

- Welke plaats heeft hyaluronzuur in jullie aanpak van knieartrose?
- Zien jullie hyaluronzuur als medicatie of eerder als een vitamine supplement?
- Wanneer wordt dit toegepast?
- Gaan jullie zelf de injecties toedienen?
- Speelt de kostprijs een rol?
- Komt de patiënt zelf met de vraag? Kent de patiënt deze behandeloptie?
- Zien jullie een bepaald type patiënt waarbij je de voorkeur geeft aan hyaluronzuur (bv. eerder jonge sportieve mensen, multi gewrichtsartrose,….)?
- Is het gebrek aan een nomenclatuur voor IA injectie een drempel om dit te doen?
- Kunnen jullie een schatting percentage geven hoeveel patiënten met knieartrose in jullie praktijk hyaluronzuur injecties gekregen hebben?
- Wanneer worden Orale glucosamine preparaten voorgeschreven?
- We hebben de verkoopcijfers opgevraagd van hyaluronzuur. Hieruit blijkt dat er per maand zo'n 425 injecties in heel Vlaanderen wordt toegediend. Dit leek voor ons een relatief laag cijfer. Wat denken jullie daarvan?
- Wat zijn voor jullie faciliterende factoren voor het gebruik van hyaluronzuur te adviseren? Wat zijn de barrières?

- Weten jullie wat er in de richtlijnen staat over het gebruik van hyaluronzuur?
- Zijn er bepaalde patiënt eigenschappen die er voor gaan zorgen dat je hyluronzuur injecties als behandeling voorstelt? Bij welke patiëntenkenmerken ga je juist geen inspuitingen of preparaten voorstellen?
- Hebben jullie in de praktijk al gemerkt dat patiënten zelf komen met het voorstel voor een injectie met hyaluronzuur? Welke bronnen halen ze hierbij aan? (Sociale setting ?)
- Zijn er op financieel, maatschappelijk, politiek vlak factoren die jullie beleid beïnvloeden?

Bijlage 3: Protocol Masterpaper

MASTERPAPER PROTOCOL: RETROSPECTIVE STUDY

1. STUDY SYNOPSIS

Protocol - full title	Het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose	
Protocol acronym - short title	Hyaluronzuur bij knieartrose	
Version and date of final protocol	Date:23/08/2017	Version:1
Version and date of protocol amendments	Date:23/08/2017	Version:1
Sponsor	Name: KU Leuven Address: Oude Markt 13, 3000 Leuven	
Principal Investigator – Promotor	Name: Patrik Vankrunkelsven	
	Telephone: +3216377306	
	Email: patrick.vankrunkelsven@kuleuven.be	
Sub-investigator – Student(s)	Name: Lore Bens	
	Student number: s0214690	
	Telephone: +32488580506	
	Email: lore.bens@student.kuleuven.be	
	Name:	
	Student number:	
	Telephone:	
	Email:	

	Name:
	Student number:
	Telephone:
	Email:
Sites participating in the study	Huisartsenpraktijk Huisartsen Molenstraat in Meerhout
Purpose of study	Ik wil in deze studie nagaan wat er bewezen is over het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose. Daarnaast wil ik kijken hoe het er in de praktijk aan toe gaat en hoe verbreid deze therapie is.
Primary objective	Aanbevelingen maken voor het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose.
Secondary objective(s)	
Endpoints	In mijn literatuuronderzoek ga ik vooral kijken of de pijnvrije periode na het toedienen van een hyaluronzuurinjectie verschilt ten opzichte van een andere behandeling. In het retrospectieve dossieronderzoek wil ik nagaan hoe hyaluronzuur in de praktijk wordt aangewend: wanneer vond dit plaats in de behandeling, hoe frequent, voor welke klachten en of dit in de eerste of tweede lijn gebeurde.
Sample dize & data Analysis	In de huisartsenpraktijk waar ik stage loop (met een actieve patiëntenpopulatie van 6513 patiënten) zal ik met behulp van het computerprogramma Careconnect op verschillende manieren kijken naar het gebruik van hyaluronzuur. Vooreerst door aan de hand van zoektermen mbt hyaluronzuur, patiënten opzoeken die daarmee behandeld zijn. Parallel daaraan zal ik via zoektermen (knieartrose, kniepijn, ICPC code voor knieartrose, …) zoeken naar alle patiënten die bekend zijn met gonartrose

Particpants to include	Alle patiënten met de diagnose gonartrose waabij er de laatste 10 jaar nog een behandeling werd ingesteld.

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Briefly explain the background and issues of your research. Make a convincing case as to why your research would create valuable and useful knowledge. (Maximum 10 lines)

Kniepijn is een veel voorkomende aanmeldingsklacht in de huisartsenpraktijk. De meest frequente oorzaak is knieartrose. De jaarprevalentie hiervan bedraagt 22.6 per 1000 personen.

Patiënten worden vaak verwezen naar een orthopedist en deze start vaak met intra-articulaire hyaluronzuurinjecties. Daarom wil ik nagaan hoe verbreid deze therapie is en wat er bewezen is over het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose: bestaan er indicaties voor het gebruik van hyaluronzuur?

3. STUDY OBJECTIVES, DESIGN AND ENDPOINTS

3.1 Study objectives

Formulate specific statements of the purpose of your study (i.e. aims and objectives).

Het doel van deze studie is om aanbevelingen te maken voor het gebruik van hyaluronzuur bij de behandeling van knieartrose.

3.2 Primary endpoints

In mijn literatuuronderzoek ga ik vooral kijken of de pijnvrije periode na het toedienen van een hyaluronzuurinjectie verschilt ten opzichte van een andere behandeling. In het retrospectieve dossieronderzoek wil ik nagaan hoe hyaluronzuur in de praktijk wordt aangewend: wanneer vond dit plaats in de behandeling, hoe frequent, voor welke klachten en of dit in de eerste of tweede lijn gebeurde.

3.3 Secondary endpoints

3.4 Study Design – retrospective study

Describe the design of the study to be conducted.

Ik wil een dossieronderzoek verrichten van patiënten met gonartrose om te onderzoeken welke behandelingen hiervoor werden ingesteld de laatste 10 jaar. Alle behandelvormen zullen in kaart gebracht worden (medicatie, infiltraties, aanbevelingen omtrent gewicht en beweging, verwijzing naar kinesist, …) . Daarnaast wordt er gekeken of de patiënten werden verwezen naar de orthopedist en welke behandeling deze instelde. Ik zal hierbij nagaan hoeveel patiënten er behandeld werden met een artroscopie of een intra-articulaire injectie.

4. DATA COLLECTION AND DATA HANDLING

4.1 Data collection

Specify the source and method of the data to be collected / obtained and specify the time period that will be studied.

Note: As this concerns a retrospective study, the past will be examined using already rightfully collected data from files that are:
- *medical files of the study participants*
- *other accessible data files/bases with collected personal data of the study participants, e.g. pharmaceutical files, vaccination data bases, RIZIV data bases, disease registers, …*

- Literatuurstudie over het effect van hyaluronzuur bij knieartrose

  Met de termen knieartrose en hyaluronzuur wordt er relevante informatie opgezocht in richtlijnen over knieartrose en artikels in Cochrane en op Pubmed. Op basis van deze resultaten wordt een evaluatie gemaakt over het gebruik van hyaluronzuur.

- Retrospectief dossieronderzoek

  Met behulp van het computerprogramma Careconnect zal ik in de eigen huisartsenpraktijk op verschillende manieren kijken naar het gebruik van hyaluronzuur vanuit het medisch patiëntendossier. Vooreerst door aan de hand van zoektermen mbt hyaluronzuur, patiënten opzoeken die daarmee behandeld zijn. Parallel daaraan zal ik via zoektermen (knieartrose, kniepijn, ICPC code voor knieartrose, …) zoeken naar alle patiënten die bekend zijn met gonartrose. Vervolgens zal er worden gekeken welke behandelingen er de laatste 10 jaar nog werden ingesteld.

- Focusgroep in de LOKgroep over het gebruik van hyaluronzuur in de eigen praktijk

  Welke evidence kennen huisartsen hierover: van waar, welke indicaties zien zij, welke ervaringen hebben ze er mee.

- Onderzoek naar het gebruik van Hyaluronzuur in België op basis van verkoopcijfers. Deze verkoopcijfers worden ook opgevraagd.

4.2 Data handling

Specify what kind of data will be collected (see definitions and links below):
https://www.privacycommission.be/nl/brochures-voor-de-onderzoeker
https://www.privacycommission.be/sites/privacycommission/files/documents/vademecum-biomedisch-onderzoek_0.pdf

De data zal verwerkt worden via encoded data.

5. STATISTICS

Describe the measures taken to avoid, or at least minimize, biases.

In het literatuuronderzoek wil ik dit zo veel mogelijk vermijden door vooral te zoeken naar guidelines en systematic reviews.

5.1 Sample size

Give the number of participants to be enrolled, together with the rationale for the sample size (the "power calculation").

In de huisartsenpraktijk waar ik stage loop hebben 86 patiënten de diagnose gonartrose. Vermoedelijk zal het uiteindelijke aantal patiënten die meedoen aan de studie nog iets hoger zijn.

5.2 Analysis

Describe the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analyses. Stipulate the level of significance that is to be used in each study analysis, together with the procedure(s) for accounting for any missing, unused, and spurious data. Procedures for reporting any deviation from the original statistical plan should be described and justified.

Ik ga descriptieve statistische analyse doen om te kijken naar centrummaten en spreidingsmaten en confidence interval.

6. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

7. CONFIDENTIALITY AND DATA PRIVACY

The Investigators and participating sites shall treat all information and data relating to the study disclosed in this study as confidential and shall not disclose such information to any third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participant's health and medical information is subject to compliance with applicable personal data protection and the processing of personal data (Directive 95/46/EC and Belgian law of December 8, 1992 on the Protection of the Privacy in relation to the Processing of Personal Data).

8. PUBLICATION POLICY

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective medical journal.

9. ANNEXES

☐ Other (specify): .....

10. REFERENCES

D. Jevsevar, P. Donnelly. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. The Journal of Bone and Joint Surgery. 2015;97:2047-60

Swierstra B.A., Bijlsma J.W.J. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2009; 153:B39.

Altman R.D, Schemitsch E. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid. Seminars in Arthritis and Rheumatism 45 (2015) 132-139

Bijlage 4: goedkeuring ethisch comité

Ons kenmerk: MP001591

Uw kenmerk: Masterproef studie: Het gebruik van hyaluronzuur bij knieartrose
Leuven, 28-08-2017

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Patrik Vankrunkelsven
Geachte Lore Bens

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het Ethisch Comité voor Onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven (EC) het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 28-08-2017

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. Ze verleent dan ook een gunstig advies over deze studie.

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u er over te waken dat uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het Ethisch Comité moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 24-08-2017 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en).

Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

Met vriendelijke groet,
Prof. dr. Paul Herijgers
Voorzitter
Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek KU Leuven

Aandachtspunten (indien van toepassing)
Het Ethisch Comité wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan doormedewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt).

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het Ethisch Comité ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Onderzoek op humane cadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Over de commissie

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek is een subcommissie van het Ethisch Comité voor onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven.
De Commissie bevestigt dat, in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.