Intra-articulaire infiltratietechnieken (Corticosteroïden, Hyaluronzuur, Plaatjesrijk plasma) als behandeling voor patiënten met symptomatische gonartrose in de eerste lijn: een systematisch literatuuronderzoek

Lise De Weirdt, UGent

Promotor: Prof. Dr. Stefan Heytens, UGent
Co-promotoren: Dr. Tom Poelman, UGent

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2020 – 2023

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Achtergrond

Gonartrose is een chronische, degeneratieve aandoening waar progressieve aantasting van kraakbeen centraal staat met zowel pijnklachten als in verder stadium ook functionele beperkingen van het kniegewricht tot gevolg. Door de stijgende levensverwachting en toenemende obesitasproblematiek (2 belangrijke risicofactoren) zal de prevalentie blijven toenemen. Heden is het plaatsen van een prothese de enige curatieve behandeling, maar indien niet-medicamenteuze therapiën en niet steroïdale anti-inflammatoire medicatie (topisch of per os) onvoldoende verlichting geven kan een intra-articulaire infiltratie, ook in de huisartspraktijk, overwogen worden. Injectie van corticosteroïden, hyaluronzuur of plaatjesrijk plasma wordt meest frequent uitgevoerd maar omtrent de effecteviteit van deze stoffen bestaat nog veel onduidelijkheid. Ook richtlijnen mbt zowel eerst als tweede lijn zijn hier niet eenduidig over. In deze systematic review tracht men een overzicht te geven van de relevante literatuur hieromtrent.

Methode

In deze systematic review tracht men duidelijkheid te scheppen omtrent de effectiviteit van intra-articulaire infiltratietechnieken als behandeling van patiënten met symptomatische gonartrose in de eerste lijn. 2 Elektronische databanken (PUBMED en EMBASE) werden op systematische wijze geraadpleegd tot februari 2023.

Resultaten

31 RCT's werden geïncludeerd en overzichtelijk weergegeven in resultatentabellen. Zowel statistisch significante bewijskracht van RCT's zelf als heterogeniteit tussen verscheidene RCT's onderling bemoeilijkt interpretatie en vergelijking der resultaten.

Conclusie

Corticosteroïden blijken, comform richtlijnen eerstelijnszorg, vooral een kortdurend pijnstillend effect te hebben. PRP en HA blijken superieur op lange termijn, met veelbelovende resultaten voor PRP. PRP werd reeds omschreven als een veilige, effectieve behandeling in de vroege stadia van gonartrose maar meer onderzoek dient hiernaar verricht te worden vooraleer sprake kan zijn van implementatie van het gebruik ervan in de eerste lijn.

Inhoudsopgave

Inleiding ***4***

Definitie, epidemiologie en risicofactoren **4**

Klachten en Diagnose **5**

Behandeling **6**

Niet-farmacologische therapie 6

Farmacologische therapie 6

Methode ***9***

Onderzoeksvraag 9

In- en exclusiecriteria 9

Zoekstrategie 9

Resultaten ***11***

Corticosteroïden versus hyaluronzuur **12**

Corticosteroïden versus plaatjesrijk plasma **13**

Hyaluronzuur versus plaatjesrijk plasma **17**

Vergelijking 3 stoffen onderling **21**

Discussie ***23***

Conclusie ***29***

Bijlagen ***30***

Bijlage 1.1: ACR revised Criteria for early diagnosis of knee OA[a] 30

Bijlage 1.2: Kellgren Lawrence stadiëring 31

Bijlage 1.3: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index 32

Bijlage 2.1: In- en exclusiecriteria 33

Bijlage 2.2 Zoekstrategie 34

Bijlage 2.3: Beoordelingscriteria voor RCT 35

Inleiding

Definitie, epidemiologie en risicofactoren

Osteoartrose (OA) is een chronische degeneratieve aandoening van het gewricht van mutifactoriële origine. Hoewel elk gewricht aangetast kan worden door OA tast deze chronische aandoening meer frequent de handen, knieën en heupen aan. De term gonartrose wordt specifiek gebruikt voor het benoemen van artrose van de knie (1) (2) (3).

Typische symptomen zijn onder meer pijn, stijfheid, verminderde mobiliteit en hydrops van de knie. De pijn is meestal aanwezig tijdens beweging of belasting van het gewricht, en kan gepaard gaan met crepitaties. Bij vorderen van artrose zien we een functieverlies door een beperking van de range of motion. Als de aandoening nog verder evolueert, kan de pijn constant worden en wordt de functionaliteit verder ingeperkt met een belangrijke impact op de levenskwaliteit als gevolg(1) (2) (4).

Uit de de meest recente onderzoeksenquete uitgevoerd door Sciensano (2018) verklaart 18,6% van de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder in de 12 maanden voorafgaand aan het interview artrose te hebben gehad. De prevalentie van artrose neemt sterk toe met de leeftijd, van 1,1 % in de leeftijdsgroep tussen 15 en 24 jaar tot 44,1% bij 75-plussers (5).
Door de stijgende levensverwachting en toenemende problematiek van obesitas, 2 belangrijke risicofactoren, zal de prevalentie van artrose in stijgende lijn blijven evolueren hetgeen een belangrijke budgettaire impact zal hebben op de maatschappij (2).

Zoals eerder aangegeven zijn verschillende factoren verantwoordelijk voor het ontstaan van osteoartrose. Deze risicofactoren, reeds uitvoerig bestudeerd in voorgaande masterproef, kunnen opgesplitst worden in persoonsgebonden en gewrichtsgebonden factoren (6).
Veroudering, vrouwelijk geslacht, genetische belasting en overgewicht worden beschreven als belangrijkste persoonsgebonden risicofactoren. Gewrichtsgebonden factoren die bijdragen tot een hoger risico of ontstaan van knieartrose zijn malalignement, zwakke peri-articulaire musculatuur en voorgeschiedenis van trauma (6) (7).

Kraakbeendegeneratie staat centraal in de pathogenese van gonartrose. Verder wordt deze deze aandoening gekarakteriseerd door osteofytose, subchondrale sclerose en synovitis met zowel biochemische als morfologische veranderingen van de synoviale membraan, ligamenten, menisci en gewrichtskapsel (2).

95% Van kraakbeen bestaat uit extracellulaire matrix. De continue afbraak en aanmaak van deze kraakbeenmaatrix is een dynamisch evenwicht gereguleerd door anabole (zoals insulin-like growth factors [IGF] I and II) en catabole (e.g., interleukin-1, tumor necrosis factor [TNF] alpha, and proteinases) actoren. Door modificatie van de metabole activiteit van de chondrocyten kunnen zij tot op een bepaald niveau van gewrichtsbelasting de fysiologische homeostase van het gewricht bewaren (2).

Wanneer de biomechanische belasting van een gewricht pathologisch wordt en een bepaalde limiet overschrijdt treedt matrixdegeneratie, en dus kraakbeendegeneratie op. Deze kleine beschadigingen in het kraakbeen, veroorzaken ophun beurt een ontstekingsreactie in het

gewricht dewelke bijdraagt verdere afbraak van het kraakbeen, wat uiteindelijk kan leiden tot bot-op-bot contact (eindgradige gonartrose) (2).

Klachten en Diagnose

In navolging van richtlijnen opgesteld door National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en Nederlandse HuisartsgenGenootschap (NHG) is gonartrose een klinische diagnose die wordt gesteld op basis van anamnese en klinisch onderzoek. De diagnose kan gesteld worden bij patiënten ouder dan 45 jaar met bewegingsafhankelijke gewrichtspijnen en afwezigheid van ochtendstijfheid of ochtendstijfheid van een minimale duur (maximaal 30 minuten) (8) (9).

Routinematig uitvoeren van beeldvorming (zoals röntgenfoto of MRI-scan) wordt afgeraden tenzij er atypische karakteristieken aanwezig zijn zoals voorgeschiedenis van recent trauma, langdurige ochtendstijfheid, snelle deterioratie klachtenpatroon of misvorming, duidelijke rubor dolor calor thv kniegewricht of andere bezorgdheden waardoor infectie of maligniteit uitgesloten dienen te worden (9) (8).

Dit ondanks dat beeldvorming ter bevestiging van diagnose (met name röntgendiagnostiek) binnen het verwachtingspatroon van sommige patiënten met atraumatische kniepijn ligt (10). Belangrijk hierbij is te benadrukken uit dat de correlatie tussen symptomatologie en afwijkende beeldvorming niet eenduidig is, zeker in de beginstadia van gonartrose (11).

Wanneer toch wordt overgegaan tot beeldvorming voor diagnostiek hanteren radiologen hiervoor de Kellgren-Lawrence classificatie, gebaseerd op röntgenfoto's van de knie. Aan de hand van de mate van vernauwing van de gewrichtsspleet, osteofytvorming en subcondrale sclerose wordt de graad van ernst bepaald. Het systeem kent vijf gradaties (van 0 tot 4) waarbij men van radiografische gonartrose spreekt vanaf graad 2 (Bijlage 1.2). (12) Een MRI-scan geeft het meest gedetailleerd beeld weer ter bevesting of inschatten ernst van gonartrose maar wordt voorbehouden voor gebruik in tweede lijn of studieverband (13).

In studieverband werkt men frequent met vragenlijsten en scoresystemen voor klinikoanamnestisch van de ziekteprogressie, hieronder een korte oplijsting van meest relevante voor dit literatuuronderzoek.

'The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index' (WOMAC) is een zelfrapportage tool dewelke gebruikt wordt ter evaluatie van zowel heup als knie osteoartritis. Het betreft een vragenlijst bestaande uit 24 vragen, onderverdeeld in 3 groepen namelijk pijn (5 vragen), stijfheid (2 vragen) en lichamelijk functioneren (17 vragen) en heeft betrekking op de afgelopen 48 uur. De wijze van scoren is op een 5-puntslikertschaal of op een Visual Analogue Scale (VAS) afhankelijk van de versie. Hoe hoger de score, hoe ernstiger de pijn, stijfheid en beperking lichamelijk functioneren. (14) (Bijlage1.3)

Een andere veel gebruikt gelijkaardig handvat voor opvolging klachtenpatroon is 'The International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form'. Ook hier wordt vertrokken van vragen mbt verschillende categoriën: knie gerelateerde symptomen, (7 vragen), pijn (5 vragen), lichamelijk functioneren (2 vragen) en sportactiviteiten (2 vragen) . (15) (Bijlage 1.4)

Behandeling

Verschillende richtlijnen met betrekking tot de behandeling van gonartrose (zowel eerstelijns (8) (9) (16) als meer specialistisch georiënteerd (17) (18) (19)) spitsen zich toe op 3 domeinen: niet farmacologisch, farmacologisch en chirurgisch. Management van gonartrose gebeurt op geleidde van symptomatologie en op heden bestaat de huidige behandeling voornamelijk uit symptomatische therapie: pijnreductie en verbetering van functieverlies

Niet-farmacologische therapie

Vormt de basis voor management van gonartrose en is de taak bij uitstek voor de huisarts. Belangrijke pijlers hierin zijn educatie, verhoogde fysieke inspanning, gewichtsverlies (zo nodig) en oefentherapie (9) (8) (20).

Farmacologische therapie

Orale medicamenteuze therapie kan opgestart worden ter ondersteuning van de algemene adviezen door analgetisch effect. Dit zo kort mogelijk aan een zo laag mogelijk werkzame dosis volgens onderstaand stappenplan (9) (8) (20).

Bij pijnklachten onvoldoende onder controle mbv niet-farmacologische therapie gaat de voorkeur bij gonartrose uit naar een topisch NSAID. Indien pijnklachten persisteren kan overgeschakeld worden naar NSAID per os rekening houdende met belangrijk bijwerkingsprofiel (renale, gastro-intestinale en cardiovasculaire toxiciteit) en patiënt gerelateerde risicofactoren (ouderdom, zwangerschap, medicatie en comorbiditeiten) (9) (8) (21). Op heden bestaat er geen sterke evidentie meer voor opstarten paracetamol, recente studies toonden geen significant verschil aan tov placebo. Overweeg paracetamol of zwakke opioïden enkel bij sporadisch gebruik om pijnverlichting op korte termijn te bekomen of bij contra-indicaties voor andere bovenstaande analgetica. (21) Glucosamine en sterke opioïden worden afgeraden (9) (8).

Intra-articulaire inspuitingen kunnen overwogen worden indien de klassieke conservatieve therapie (aanpassen levensstijl, fysiotherapie en orale medicatie) onvoldoende effect heeft. (20). In deze scriptie spitsen wij ons toe op 3 meest frequent gebruikte stoffen in klinische praktijk, namelijk corticosteroïden (CS), hyaluronzuur (HA) en plaatjesrijk plasma (PRP).

Corticosteroïden (CS)

Zijn geneesmiddelen die effect van natuurlijk hormoon cortisol nabootsen. Deze zorgen voor een verlaagde prstaglandine concentratie als ook een vermindering van interactie tussen bepaalde witte bloedcellen verantwoordelijk voor de immuunrespons (20).
Ze worden gebruikt voor symptoomverlichting op korte termijn bij tijdelijke deterioratie van klachten voor pijnstillend wat maximaal 6 à 10 weken aanhoudt (20). Het risico op versnelde kraakbeendegeneratie bij herhaalde injecties met afwezigheid van beterschap op lange termijn wordt aangehaald als belangrijke minpunt, verder werden geen belangrijke bijwerkingen beschreven (22).

Hyaluronzuur (HA)

Is een natuurlijke component van kraakbeen en synovium, verantwoordelijk voor zijn schokdempende en lubrifiërende eigenschappen. Deploymerisatie (korter worden van deze

suikerketens) alsook verhoogd afbraak van van Hyaluronzuur zijn belangrijk bij ontstaan en progressie van gonartrose. Door injectie van deze stof in de knie probeert men lubrificatie te bekomen en behouden wat op zijn beurt zorgt voor een gestegen viscoelasticiteit (vandaar de term viscosupplementatie) met een positief effect op kniepijn en functieverlies als gevolg (20).

Mineure bijwerkingen beschreven in de literatuur zijn pijn thv injectieplaats (1-33%), lokale gewrichtspijn en -zwelling (<1-30) en lokale huidreacties (3-21%) (23; 20). Pseudoseptische reacties (1-3), gekarakteriseerd door inflamatie en zwellingvna gewricht niet veroorzaakt door infectie, kunnen ernstig zijnn en verdere behandeling vereisen. Deze reacties treden meestal op na sensitisatie, dus bij de tweede of derde injectie in een behandelingsreeks of bij eerdere behandelingsreeksen in voorgeschiedenis (24).

Plaatjesrijk plasma (PRP)

PRP is een autologe bloedproduct bestaande uit sterk geconcentreerde bloedplaatjes. Het wordt geproduceerd door middel van centrifugatie van bloed, bekomen na bloedafname bij patiënt zelf. Bloedplaatjes bevatten een belagrijke hoeveelheid cytokines en groeifactoren dewelke verantwoordelijk zijn voor celgroei, vascularisatie, proliferatie, weefselregeneratie en collageensynthese(20). Talrijke opties zijn mogelijk voor bereiding van PRP inzake concentratie bloedplaatjes, leukocytarm of -rijk, aanwezigheid groeifactoren, specifiek toegediend volume etc (25). Dit is 1 van de belangrijke factoren verantwoordelijk voor de heterogene resultaten in studies en uitblijven van duidelijke aanbevelingen omtrent deze veelbelovende stof in de literatuur. Deze behandeling zou vooral op langere termijn werken, vermindering van pijn en funtieverlies werden aangetoond na 6 maand (25). Naast milde lokale zwelling of pijn post injectie werden geen belangrijke bijwerkingen beschreven (26). Niet onbelangrijk is de hoge kost van deze therapie alsook de nood aan specifieke medische apparatuur voor productie ervan (20).

Richtlijnen

Algemeen bestaat er geen consensus over het gebruik van deze behadelingsmodaliteit, in de de guidelines mbt eerste lijn wordt enkel CS overwogen bij persisterende pijnklachten ondanks bovenstaande therapie of als ondersteuning van lichamelijke activiteit. met vermelding dat deze enkel kortdurend werken (2 – 10 weken). Het gebruik van HA wordt niet aangeraden. (8) (9) (16)

In onderstaande tabel ziet u een overzicht van de huidige aanbevelingen in eerstelijn alsook de richtlijnen voor non chirurgische behandeling van gonartrose in de tweedelijn, door enerzijds American college of rheumatology (ACR) and arthritis foundation en anderzijds American academy of orthopaedic surgeons (AAOS). Zoals u ziet is er een belangrijke discrepantie tussen de aanbevelingen met name voor toepassen infiltratietechnieken CS, HA en PRP. Het doel van deze review is om hieromtrent meer duidelijkheid te scheppen door een overzicht te geven van de beschikbare literatuur dewelke een vergelijking maakt tussen deze verschillende klassen

	CS	HA	PRP
NHG (eerstelijn)	Zwakke aanbeveling	Niet aanbevolen	?
NICE (eerstelijn)	Zwakke aanbeveling	Niet aanbevolen	?
RACGP (eerstelijn)	Zwakke aanbeveling	Niet aanbevolen	?
ACR	Sterk aanbevolen	Afgeraden	Sterk afgeraden
AAOS	Matig bewijs	Matig bewijs	Beperkt bewijs

Chirurgische behandeling:

Wanneer conservatieve behandelingsopties falen, of niet worden uitgevoerd, komen patiënten in de tweedelijnszorg terecht waar men finaal kan overgaan tot chirurgische interventie. Plaatsing van totale knieprothese (TKP) de meest kostenefficiënte en klinische effectieve behandeling is voor eindstadium gonartrose (8). Toch blijkt 1 jaar na het plaatsen van een knieprothese 19% van de patiënten niet tevreden (27). Dit benadrukt nog eens het belang om in eerste instantie niet invasieve behandelingsopties te verkiezen (27) (9) (8).

Het beste postoperatief resultaat na TKP is afhankelijk van enkele patiëntspecifieke factoren. Namelijk duidelijke radigorafische veranderingen (KL gr 3 of 4), goede behandeling comorbiditeiten, BMI tussen 20-30 alsook stabiele mentale status dragen bij tot een beter resultaat. Belangrijk voor de hiusarts is hierop in te spelen zo mogelijk, voor bekomen van een optimaal postoperatief resultaat met minimale peri-operatieve complicaties (28) (29) (30).

Methode

Onderzoeksvraag

Deze systematische review heeft als doel de effectiviteit van inta-articulaire injecties te bekijken en vergelijken (meer bepaald: corticoïden, hyaluronzuur en PRP) op de symptoomcontrole bij patiënten met symptomatische gonartrose. Bij een systematic review is het belangrijk dat de onderzoeksvraag voldoende gefocust is, dit aan de hand van een PICO framework.

Patient	Patiënten met symptomatische gonartrose
Indication	Intra-articulaire infiltratie
Control	Corticoïden – Hyaluronzuur – Platelet rich protein
Output	Symptoomcontrole (WOMAC, VAS, IKDC, KOOS)

In- en exclusiecriteria

De in- en exclusiecriteria die gebruikt werden voor de selectie van de artikels worden schematisch weergegeven in bijlage 2.1. Naar aanleiding van de veelheid aan literatuur werd besloten met enkel onderzoeken met de grootste graad van evidentie, namelijk RCT's te includeren voor deze systematic review.

Zoekstrategie

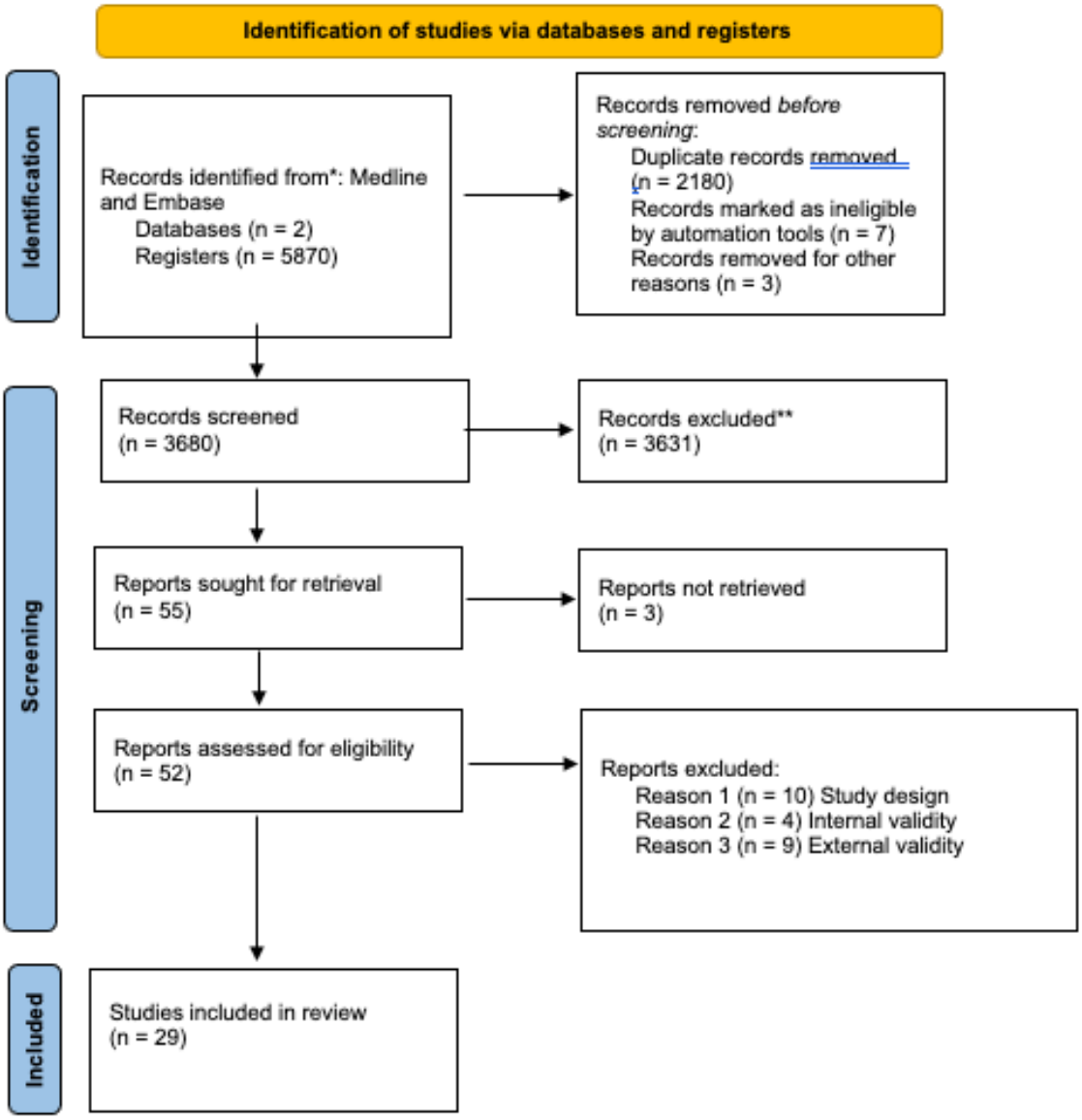
Als startpunt van dit systematisch literatuuronderzoek werd een verkennende literatuurstudie verricht die enkele interessant artikels opleverde. Uit deze artikels werden de relevante zoektermen gedistilleerd en verder aangevuld met synoniemen en eventuele MESH-termen. Vervolgens werd onder toezicht van kenniscentrum voor de Gezonheidszorg Gent de zoekopdracht correct uitgevoerd in Embase en Pubmed. Uitgebreidde zoekstrategie is terug te vinden in bijlage 2.2.

De initiële zoekopdracht leverde in totaal 5870 artikels op waarvan er na het verwijderen van duplicaten nog 3680 artikels overbleven. Vervolgens gebeurde de selectieprocedure in 2 stappen. Eerst werd volgens inclusiecriteria een selectie gemaakt op basis van titel en abstract. Na deze initiële screening werden 65 artikels weerhouden dewelke vervolgens gescreend werden op basis van volledige tekst.

De kwaliteit van deze artikels werd geëvalueerd door RCT checklist gepubliceerd door Cochrane Nederland (zie bijlage 2.2). Op basis van full tekst en kwaliteit werden 29 artikels geïncludeerd. In overleg met promotor Dr. Stefan Heytens werd het tijdskader voor specifiee vergelijking van Corticosteroïden ten opzichte van Hyaluronzuur wat breder gesteld. Onderzoek hiernaar is reeds langere tijd bezig en meer gedateerd, hierdoor werd de volledige tekst van 6 extra artikels geanalyseerd waarvan 2 werden geïncludeerd.

In de resultatensectie wordt een samenvatting gegeven aan de hand van overzichtelijke resultatentabellen per stofklasse waarin relevante gegevens met betrekking op studiecohorte, interventie en uitkomstmaten opgenomen werden.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews



Resultaten

Er werd gebruik gemaakt van evidentietabellen om de uiteenlopende resultaten van de 31 geïncludeerde studies overzichtelijk weer te geven. Hierbij kort wat extra duiding.

Kolom 1 STUDY ID omvat eerste auteur, jaar , land.

Kolom 2 STUDY DESIGN geeft informatie weer omtrent geblindeerdheid, randomisatie, aanwezigheid controle en/of placebogroep etc. Indien studie van toepassing is op eeerstelijnsgeneeskunde wordt dit ook hier weergegeven.

Kolom 3 PATIENTS omvat informatie omtrent cohorte: Pt duidt op totaal aantal patiënten geïncludeerd, eventueel aangevuld met unilat (unilaterale gonartrose) of bilat (bilaterale gonartrose). Lft duidt op leeftijd hetzij weergegeven tussen 2 grenswaarden, hetzij als gemiddelde. V:M duidt op ratio vrouwen versus mannen geïncludeerd in het onderzoek. BMI duidt op de gemiddelde body mass index van de cohorte. GR OA duidt op graad gonartrose volgens Kellgren-Lawrence (KL) radiologische classificatie.

Kolom 4 INTERVENTION heeft betrekking tot de toegepaste intra-articulaire infiltraties dewelke ten opzichte van elkaar vergeleken worden. Zo wordt steeds de subklasse vermeld (bijvoorbeeld CS) eventueel aangevuld met specifieke stof indien gekend (bijvoorbeeld Methylprednisolone acetonide). Bij PRP duidt LP en LR respecievelijk op leukocytarm of -rijk PRP. Het getal tussen haakjes geeft aantal patiënten geïncludeerd in de subgroep aan. Vervolgens wordt steeds het behandelingsschema met aantal injecties alsook interval weergegeven.

Kolom 5 OUTCOME duidt op de uitkomstwaarden van interesse: hetzij WOMAC, VAS, IKDC of KOOS (zo nodig verder gespecifieerd).

Kolom 6 FOLLOW-UP geeft eerst algemene duur van opvolging weer, gevolgd door specifieke timing van controle’s.

Kolom 7 CONCLUSION bevat de beknopte conclusie van het onderzoek.

Corticosteroïden versus hyaluronzuur

Een dubbel geblindeerde studie met grote cohorte (N=200) van Trueba et al toonde aan dat na een éénmalige injectie, zowel CS (Betamethasone) als HA klinische verbetering geven bij patiënten met milde OA. Tussen de stoffen onderling werd een belangrijk verschil in timing van effect beschreven. Tijdens initiële follow-ups tot 3 maand waren resultaten gelijklopend, al hadden CS een meer pijnstillend effect. Op lange termijn werd een algemeen significant superieure werking van HA beschreven op alle WOMAC subcategoriën (pijn, stijfheid, functieverlies), hetgeen tot 1 jaar na injectie bleef aanhouden (31).

Tammachote et al. voerde een gelijkaardig onderzoek uit met éénmalige injectie van zowel CS (Triamcinolone) als HA (Hylan G-F20). CS bleek opnieuw klinisch superieur op zeer korte termijn met meer pijnstillend effect (week 1) alsook beter functioneel herstel (week 2). Maar tijdens verdere opvolging 6 maanden post-injectie bleken beide stoffen evenwaardig op vlak van pijnklachten, functie en range of motion (32).

Bovenstaand significant beter effect van CS (Corticosteroïd) op zeer korte termijn kon niet bevestigd worden door een onderzoek van Askari et al. waarin CS en HA even effectief bleken na een éénmalige injectie. Hier werd de superioriteit van HA tov CS naar duur pijnverlichting toe reeds na 3 maand bevestigd (33).

Bovenstaande studies maakten steeds gebruik van een one-shot behandelingsschema, dit in tegenstelling tot het onderzoek van Bisicchia et al. waar zowel CS (Methylprednisolone) als HA (HYADD4) tweemaal intra-articulair geïnfiltreerd werden met 1 week interval. Hierin werd geconcludeerd dat er tot 6 weken een gelijklopende effect is en vanaf 26 weken HA superieur blijkt tov CS op alle uitkomstmaten tijdens elk controlemoment (tot 1 jaar na injectie). 1 jaar na injectie was klinische toestand patiënten opnieuw als voorheen. Opmerkelijk is wel dat in dit onderzoek subgroepanalyse aantoonde dat bij patiënten met minder pijn- en dysfunctieklachten bij aanvang de post infiltratie positieve effecten van HA langer dan 1 jaar aanwezig bleven, hetgeen suggereert dat deze patiëntenpopulatie meer geschikt zou zijn voor HA infiltratie (34).

Resultaten verkregen in onderstaande drie onderzoeken met gelijkaardige studieopzet, waar patiënten na éénmalige injectie met CS ten opzichte van 3 dosissen HA met 1 week interval 6 maand opgevolgd werden, toonden opnieuw sterk uiteenlopende resultaten. Leopold et al. kon op geen enkel moment tijdens follow-up een significant verschil aantonen tussen CS (Betamethasone) en HA (Hylan G-F20) op vlak van pijnreductie en functieverbetering (35). Wat wel significant kon aangetoond worden is een verschil in respons op basis van geslacht: zo reageerden vrouwen significant minder sterk op beide therapiën dan mannen (35). Caborn et al. beschreven betere pijncontrole na CS (Triamcinolone hexacetonide) injectie in eerste 2 weken terwijl na HA (Hylan G-F20) injectie pijn significant beter onder controle was op week 12 en week 26 (36). Elsawy et al. toonden aan dat zowel HA als CS pijnreductie en functieherstel bevorderden met een superioriteit van HA tov CS op lange termijn (37). Deze studies konden niet dubbel geblindeerd uitgevoerd worden omwille van verschillende behandelingsschema's per stofklasse die werden toegepast.

Corticosteroïden versus plaatjesrijk plasma

Op korte termijn (3 maand) constateerden Elksnis et al. een gunstig effect na éénmalige injectie van zowel CS (Triamcinolone acetonide) als PRP op klinisch beeld (VAS en IKDC) ten opzichten van baseline, al bleek er voor zowel pijnreductie als functieherstel een niet-significant voordeel voor PRP te bestaan (38). Evaluatie van effecten op lange termijn (1 jaar) tonen een duidelijk significant superieur effect aan van PRP tov CS (38). Ook Nunes et al. bestudeerden effecten na 3 maand, 6 maand en 1 jaar. Er kon geen significant verschil aangetoond op vlak van pijnreductie of functionele verbetering (VAS, WOMAC). Wel werd voor PRP een duidelijk beter radiografisch resultaat bekomen maar deze outcome valt buiten het bestek van deze systematische review (39).

Joshi Jubert et al. objectiveerden pijnreductie na éénmalig injectie van beide stoffen met een niet-significant beter resultaat voor PRP na 6 maand (40). Belangrijk te vermelden is dat deze studie zich focuste op patiënten met ernstige osteoartritis (Graad 3-4 KL). (40)
Ook Forogh et al. bestudeerden de effecten van CS (Methylprednisolone) en PRP na éénmalig injectie. Men beschreef voor CS een sterker puur pijnstillend effect (VAS) tot maand 2. Een significant beter resultaat werd bekomen in de PRP groep algemeen (VAS, KOOS) na 6 maand (41).

Freire et al. toonden aan dat een éénmalige injectie van zowel CS (Triamcinolone acetaat) als PRP effectief bleek in pijnreductie en functieherstel. Een significant verschil kon evenwel niet aangetoond worden tussen beide behandelingsmodaliteiten, al kon na 6 maand een niet-significant voordeel voor PRP geobjectiveerd worden (42). Gelijkaardige resultaten werden bekomen in een studie van Khan et al. (43).

Bovenstaande resultaten werden bevestigd door een meer recente studie van Pretorius et al. waar beide klassen klinische vooruitgang teweeg brachten (maximaal na 6 weken en 3 maand), met opnieuw een niet-significant voordeel voor PRP na 6 maanden follow-up (44). De opzet van deze studie is toch bijzonder en kort toe te lichten: men includeerde patiënten met bilaterale gonartrose waar in één knie CS (Triamcinolone hexacetonide) werd geïnjecteerd en in de andere PRP. Patiënt doet dus dienst als eigen controle, hierdoor werden interpersoonlijke variaties inzake demografie en comorbiditeit gelijk gesteld. Wel wordt aangehaald dat er een 'carryover effect', namelijk dat beterschap in 1 knie subjectief gecorreleerd wordt met amelioratie klachtenpatroon in de andere, kan bestaan bij zelfrapportage van evolutie van klachten via WOMAC en VNS (44).

Uslu et al. bestudeerden de effecten van CS (éénmalig) tov PRP (éénmalig of driemaal toegediend met een week interval) en concludeerden dat intra-articulaire PRP injecties een veilige en effectieve behandeling zijn van gonartrose tot 6 maand (follow-up in deze studie duurde slechts 6M). CS infiltratietherapie gaf ook pijnreductie en functieverbetering tot 2 maand maar dit effect nam af en was niet meer als significant te beschouwen na 6 maand. Opmerkelijk is dat in in deze trial geen verschil werd aangetoond tussen de effectiviteit op klinisch beeld van een éénmalig shot PRP tov drie toedieningen (45).

Een ander doseringsschema wordt gebruikt door Nabi et al. Hier worden van zowel CS (Triamcinolone) als PRP 3 injecties toegediend met interval van 1 maand. Na 3 maand werden opnieuw gelijkwaardige resultaten bekomen voor beide klassen zonder significant

verschi. Na 6 maand werd PRP duidelijk superieur bevonden op vlak van pijnreductie en verbeterd functioneren (VAS, WOMAC) (46).

STUDY ID	STUDY DESIGN	PATIENTS	INTERVENTION	OUTCOME	FOLLOW-UP	CONCLUSION
Elksnins et al. 2020 Letland	Prospective, Randomized, non-blinded, Controlled , single-center study	Pt: 40 lft >55j, gem 68,5j V:M 32:8 BMI:29 GR OA: 2-3 (KL)	CS, Triamcinolone acetonide (20) * éénmalig PRP (20) * éénmalig	VAS IKDC	FU tot 1 Jaar 0 - W1 - W5 - W15 - W30 - 1Y	Op korte termijn gelijkaardige positief effect op alle uitkomstmaten zonder significant verschil tussen beide stoffen met niet-significant voordeel voor PRP Op lange termijn blijkt PRP superieur op lange termijn: significante pijnreductie en functieherstel tot 1jaar post-injectie met maximaal effect in maand 3. Verdwijnen farmacologisch effect van CS na 15 weken, deterioratie VAS en IKDC
Freire et al. 2020 Brazilië	Prospective, Randomized, Double-blind, single center clinical Trial	Pt: 50 lft: 30-90, gem 62j V:M / BMI: / GR OA: 1-4 (KL)	CS, Triamcinolone aacetaat (25) *éénmalig PRP (25) *éénmalig	WOMAC	FU tot 6 Maand 0-1-6M	PRP en CS geven beiden pijnreductie, niet-significant sterker effect van PRP na 6M
Joshi et al. 2017 Spanje	Prospective, Randomized, double-blinded clinical trial	Pt: 65 lft: gem 67j V:M 47:18 BMI: 31 GR OA: 3-4 (KL)	CS, Betamethasone *éénmalig PRP, LP *éénmalig	VAS (1M) KOOS	FU tot 6 Maand	Beide behandelingen positief resultaat op uitkomstmaten. Gelijkaardig effect van PRP en CS bij patiënten met GR3-4 OA, geen significant verschil kon aangetoond worden tussen beide groepen. PRP scoorde niet significant wel hoger.
Nabi et al. 2018 Iran	Prospective, Randomized, double-blinded clinical trial.	Pt: 67 lft: gem 59j V:M 55:12 BMI 28 GR OA: 2-3 (KL)	CS, Triamcinolone (34) *3 injecties met maand interval PRP (33) *3 injecties met maand interval	VAS WOMAC	FU tot Maand 0 – 3 – 6M	3 Maand: gelijkaardig voordelig effect CS en PRP zonder significant verschil tussenbeide. 6M: significant verschil op VAS en WOMAC tvv PRP
Nunes et al. 2022 Brazilië	Prospective, Randomized, Double-blind, placebo-controlled trial	Pt:100 (bilat) lft: 40-85; gem 67 j V:M 90:10 BMI: 30 GR OA: 2-3 (KL);	CS, Triamcinolone hexacetonide (33) *éénmalig PRP (34) *éénmalig Placebo, saline (33) ; éénmalig	VAS WOMAC (pain, stiffness, function and total)	FU tot 1 jaar 0 - 4 - 8 - 12 - 52W	Zowel CS als PRP hadden betere effecten dan placebo. Geen significant klinisch verschil aangetoond tussen PRP en HA
Pretorius et al. 2022 Ierland	Prospective, Randomized, double-blind, single centre, Controlled Trial	Pt: 31pt (bilat) lft: 40-80 V:M / BMI <40 GR OA: 2-3 (KL)	CS, Methylprednisolone (31) *éénmalig PRP (31) *éénmalig	WOMAC VAS	FU tot 6 Maand 0 - 6W - 3M -6M	! Interessante studie-opzet : inclusie van patiënten met bilaterale gonartrose, waar beide kniën behandeld worden met andere stof, patiënt doet dienst als eigen controle Tot 6 maand: CS en PRP vertonen beiden gunstige resultaten opvlak van pijn, stijfheid en functie zonder duidelijk verschil Vanaf 6 maand: voordeel voor PRP, niet-significant

Uslu et al. 2018 Turkije	Prospective, Randomized, non - blinded, controlled trial	Pt: 50 lft: 50-75, gem 61,6 j V:M 46:4 BMI 30 GR OA: 3 (KL)	CS (17 2:15) *éénmalig PRP1 (19 1:18) *éénmalig PRP3 (14 1:13) *3 injecties met 1 week interval	VNS WOMAC	FU tot 6 Maand 0-2-6M	2M: CS beïnvloeden pijn en functie gunstig maar effect verdwijnt op 6M (nog steeds lager dan baseline maar niet significant) 2-6M: PRP geeft significante daling van VNS en WOMAC; geen verschil tussen éénmalig of driemaal toegediend
B. Forogh et al. 2016	Prospective, Randomized, double-blind, clinical trial	Pt: 28 lft gem 60,3 j V:M 32:16 BMI:29,1 GR OA: 2-3 (KL)	CS, Methylprednisolone (24) *éénmalig PRP 24 *éénmalig	VAS KOOS	FU tot 6 Maand 0 – 2 – 6M	2M: CS meer pijnstillend dan PRP 6M: PRP significant superieur op vlak van pijnreductie en functieherstel
Khan et al. 2018	Prospective, Randomized, controlled trial	Pt: 103 Lft: gem 62,1j V:M 77:25 BMI:27 GR OA: 2 (KL)	CS, Triamcinolone acetonide (52) *tweemaal, 2 maand interval PRP (51) *tweemaal, 2 maand interval	WOMAC VAS	FU tot 6 Maand	6M: gelijkwaardige positieve resultaten voor CS en PRP . Opmerkelijk significant verschil aangetoond voor CS op vlak van verminderen stijfheid na 6M gewricht terwijl PRP dit niet doet .

Hyaluronzuur versus plaatjesrijk plasma

Zowel Park et al. Wang et al. als Montanez et al. bestudeerden het effect van een éénmalige intra-articulaire infiltratie PRP tov HA gedurende 6 maand.
Volgens Park et al. scoorde PRP significant beter op de IKDC vragenlijst dan HA , ook voor andere uitkomstmaten werd een positief niet-signifcant effect geobjectiveerd tov HA (47).

Een statistisch significant verschil tussen beide stoffen kon door Wang et al. niet aangetoond worden, een gelijkaardig effect werd bekomen op alle controlemomenten met beiden significant betere resultaten ten opzichte van baseline. Op te merken is dat in deze studie gebruik gemaakt werd van Crosslinked HA, deze stof wordt gerekend onder de hyaluronzuren maar heeft door crosslinking meer visceuze eigenschappen (48).
Montanez et al. kon ook geen significant verschil aantonen tussen gebruik van intra-articulair HA en intra-articulair PRP. Voor beide studies neigden de resultaten wel naar betere score's voor PRP (niet-significant) met een duidelijker positief effect bij patiënten in vroegere stadia van gonartrose. (49; 48)

In de studie van Tavassoli et al. volgde men de resultaten slechts voor een korte periode (3 maand op). Wel werden verschillen tussen éénmalige en meerdere PRP injecties (tweemaal, 2 weken interval) in kaart gebracht, dit ten opzichte van 3 injecties hyaluronzuur (1 week interval). Het effect van PRP na éénmalige injectie bleek reeds significant superieur aan dat van HA, deze superioriteit bleek toe te nemen bij een toenemend aantal injecties (50).

In een ander onderzoek waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen enerzijds PRP en HA en anderzijds één versus multipele dosissen PRP is deze van Görmeli et al. Opmerkelijk in dit onderzoek is dat er ook een subgroepanalyse werd verricht en de patiëntenpopulatie werd opgedeeld in 2 groepen naar de ernst van gonartrose, namelijk beginnende OA (Gr1-3 Kellgren Lawrence) en reeds vergevorderde gonartrose (graad 4 Kellgren Lawrence). Zowel PRP als HA beïnvloedden de IKDC en VAS gunstig, dit effect was meer uitgesproken bij PRP en afhankelijk van het aantal infiltraties. Zo toonde éénmalige injectie een niet-significant beter resultaat terwijl significant betere score's werden behaald na driemaal PRP injectie. Rekening houdend met de verichtte subgroepanalyse werd duidelijk dat dit enkel van toepassing is op patiënten met gonartrose in een vroeg stadium. Multipele injecties hebben geen nut bij patiënten met vergevorderde gonartrose. Deze resultaten hebben allen betrekking op een follow-up periode van 6 maand (51).

Zowel Cole et al. als Filardo et al. vergeleken de effecten van HA en PRP inifltratie aan de hand van een identiek studiedesign: zijnde 3 opeenvolgende injecties met een interval van 1 week voor beide stoffen (wat dubbele blindering mogelijk maakt) met een follow-up tot 1jaar. Beide onderzoeken toonden aan dat zowel PRP als HA positieve effecten hadden ten opzichte van pijn en functie bij aanvang maar een significant verschil tussenbeide kon niet geobjectiveerd worden voor de primaire eindpunten namelijk WOMAC pijn score (Cole et al.) of IKDC (Filardo et al.) Secundaire uitkomstmaten dewelke zich meer focussen op het functionele bij Cole et al. wel een niet-significant voordeel aan van PRP ten opzichte van HA. In deze studie werd ook aangetoond dat zowel PRP als HA meer effect bleken te hebben bij patiënten met milde OA en een laag BMI (52) (53).

Een significant superieur effect van PRP tov HA infiltraties kon wel worden aangetoond door Lin et al; hier diende men 3 opeenvolgende injecties toe met 1 week interval en kon een follow-up tot 1 jaar verzekerd worden. Interessant is dat bij dit onderzoek gebruik gemaakt

werd van een controlegroep door middel van toevoeging derde groep patiënten die volgens identiek behandelingsschema een injectie van fysiologisch water toegediend kreeg. Dit alles kon dubbel geblindeerd uitgevoerd worden (54).

De 3 behandelingsmodaliteiten bestudeerd veroorzaakten allen een positief klinisch effect aan ten opzichte van baseline na 1 maand. Enkel bij infiltratie met PRP kon deze significant betere score op zowel IKDC als WOMAC behouden worden tot 12 maand (54).

Subgroep analyse toonde significante superioriteit aan van PRP ten opzichte van fysiologisch over de volledige lijn op zowel WOMAC als IKDC vragenlijsten. Opmerkelijk is dat dergelijk significant verschil op geen enkel controlemoment kon worden aangetoond tussen HA en fysiologisch (54).

Zowel Duymus et al. als Raessadat et al. maakten gebruik van verschillende behandelingsschema's per stofklasse waardoor deze niet geblindeerd uitgevoerd konden worden. In beide studies werden 2 infiltraties PRP toegediend met 1 maand interval. Door Duymus et al. werd de vergelijking gemaakt met een éénmalig HA injectie terwijl bij Raessadat et al. 3 wekelijkse HA inflitraties gegeven werden (55) (56).

Tijdens de eerste controlemomenten tot en met 6 maand objectiveerde Duymus et al. significant klinisch beterschap op alle eindpunten na zowel PRP als HA infiltratie zonder belangrijke verschillen tussen beide groepen. Na 1 jaar kon bij de vergelijking tussen beide stoffen wel een significant voordeel van PRP aangetoond worden tov HA. Dit werd bevestigd door Raessadat et al (55) (56).

Op zeer lang termijn werden 2 recente studies geïncludeerd die het effect van PRP tov HA infiltratie in kaart brachten namelijk deze van Sdeek et al. en Di martino et al. als primaire RCT met een follow-up van respectievelijk 3 en 5 jaar.

Di Martino et al. concludeerde het volgende: beide behandelingen bleken effectief voor functieverbetering en symptoomcontrole met afwezigheid van significant verschil tussen groepen gedurende de follow-up van 5 jaar (57). Enige klinisch significant verschil had betrekking tot nood aan reïnterventie dewelke lager bleek in de PRP groep na 2 jaar. Alhoewel geen significant verschil kon aangetoond worden op andere eindpunten objectiveerde men resultaten die algemeen gunstiger bleken voor PRP groep (57).

Deze studie was enkel dubbel geblindeerd tijdens eerste jaar van follow-up, in de studie van Sdeek kon het dubbel geblindeerd design wel behouden worden gedurende de volledige 3 jaar durende follow-up periode. Hier concludeerde men dat tot en met 18 maand significant beter gescoord werd op alle eindpunten door beide stoffen ten opzichte van baseline. Daarna kon een superieur effect van PRP aangetoond worden, met een verschil ten opzichte van HA toenemend naargelang de langere follow-up periode. Ook nood aan re-injectie bleek lager in de PRP groep (58).

STUDY ID	STUDY DESIGN	PATIENTS	INTERVENTION	OUTCOME	FOLLOW-UP	CONCLUSION
Park et al. 2021 Korea	Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Trial > Level of evidence 1	Pt: 110 lft: >40j; gem 61j V:M 68:24 BMI: 25,7 Gr OA: 1-3 (KL)	PRP, LR (55) *éénmalig HA (55) *éénmalig	IKDC (prim,6M) VAS WOMAC	FU tot 6 Maand 6W - 3M - 6M	Beterschap van beide stoffen tov baseline Na 6 maand significant beter scoren van PRP op IKDC, ook superieur (niet-significant) effect tov HA op andere uitkomstmaten (VAS,WOMAC)
Wang et al. 2022 Taiwan	Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial	Pt: 110 (unilat) lft: > 50j; gem 62j V:M 82:28 BMI: 24 Gr OA: 1-2 (KL)	PRP (54) *éénmalig HA, Hyajoint plus (56) *éénmalig	WOMAC (pain, stiffnes total function)	FU tot 6 Maand 0 – 1 – 3 – 6M	Gelijkaardig gunstig effect van HA en PRP op alle controlemomenten zonder een significant aan te tonen verschil tussenbeide *PRP niet-significant betere ALG WOMAC score na 1 - 3 - 6M *HA niet-signifant betere WOMAC PAIN score na 1-3-6M
Montanez et al. 2016 Spanje	Prospective, Randomized, Double-blind, Controlled Trial - Eersteliin	Pt: 55 lft: 40-80j; gem 64j V:M 32:21 BMI: 29,7 Gr OA: 1-3 (KL)	PRP, LP 28 *éénmalig HA 27 *éénmalig	VAS KOOS	FU tot 6 Maand 0 – 3 – 6M	Gelijkaardig gunstig effect van HA en PRP op alle controlemomenten zonder een significant aan te tonen verschil tussenbeide * PRP scoort algemeen beter (niet-significant)
Tavassoli et al. 2019 Iran	Prospective, Randomized, Controlled Trial (Non-blinded)	Pt: 95 uni- en bilat lft: gem 64j V:M 64:19 BMI 29,2 Gr OA: /	PRP1 (31) *éénmalig PRP2 (33) *2 injecties, interval 2 weken *HA (31) * 3 injecties, interval 1 week	WOMAC VAS	FU tot 3 Maand 0 – 4 – 8 - 12W	Het effect van PRP na éénmalig injectie bleek reeds na 3 maand superieur aan dat van HA, deze superioriteit bleek toe te nemen bij toenemend aantal injecties
Gormeli et al. 2017 Turkije	Prospective, Randomized, Double-blind, placebo-controlled trial. > Level of evidence 1	Pt: 162 lft: gem 53j V:M 90:72 BMI 29 Gr OA: 0-4 (KL)	PRP1, LR(44) *éénmalig PRP3, LR (39) *3 injecties,, interval 1 week HA (39) *3 injecties, interval 1 week Placebo, saline (45), éénmalig	VAS IKDC	FU tot 6 Maand 0 – 6M	Beter scoren op VAS en IKDC van beide stoffen tov baseline Bij subgroepanalyse kon enkel significante superioriteit van PRP aangetoond worden bij multipele injectie in een vroeg stadium van gonartrose.
Cole et al. 2017 Verenigde staten	Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial - Universiteit > Level of evidence 1	Pt: 111 (unilat) lft: 18-80j ; gem 56,3j V:M 51:48 BMI: 28,2 Gr OA: 1-3 (KL)	PRP, LP (49) * 3 injecties, interval 1 week HA: (50) *3 injecties, interval 1 week	WOMAC prim outcome IKDC VAS (biochemical analysis)	FU tot 1 Jaar W6 - W12- W24 - W52	Geen significant verschil kon worden aangetoond tussen beide stofklassen in de primaire uitkomstmaat namelijk pijnreductie in WOMAC vragenlijst. Secundaire uitkomstmaten dewelke zich meer focussen op het functionele toonden wel een niet-significant voordeel aan van PRP tov HA. In deze studie werd ook aangetoond dat zowel PRP als HA meer effect hebben bij patiënten met milde OA en een laag BMI.

Filardo et al. 2015 Italië	Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial > Level of evidence 1	pt:192 (unilat) lft: gem 54j V:M 71:112 BMI: 26,8 Gr OA 0-3(KL)	PRP, LR (94) *3 injecties, interval 1 week HA (89) *3 injecties, interval 1 week	IKDC	FU tot 1 Jaar 2 - 6 – 12M	Eide stoffen bleken score positief te beïnvloeden tov baseline. Geen significant verschil kon worden aangetoond tussen PRP en HA.
Lin et al. 2019 China	Prospective, Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial > Level of evidence 1	Pt: 53 ptn (uni<bilat; 87 knieën) lft: 20-80j; gem 62j V:M 58:29 BMI: 25 Gr OA 0-3 (KL)	PRP, LP (31) *3 injecties, interval 1 week HA (29) * 3 injecties, interval 1 week Placebo, saline (27) * 3 injecties, interval 1 week	WOMAC (prim) IKDC (sec)	FU tot 1 Jaar 0 – 1 – 2 – 6 – 12M	Tot en met 1jaar bleek PRP significant superieur tov zowel fysiologisch als HA op beide uitkomstmaten (IKDC en WOMAC) Dergelijk significant verschil kon op geen enkel controlemoment worden aangetoond tussen HA en placebo.
Duymus et al. 2017 Turkije	Prospective, Randomized, Controlled, Trial > Level of evidence 1	Pt:120 lft: 47-80 ; gem 60j V:M 132:21 BMI <30; gem 28 Gr OA 2-3 (KL)	PRP (41) * 2 injecties, interval 1 maand HA (40) * éénmalige dosis (Ozone 39 - 4 dosissen)	WOMAC VAS (radiography)	FU tot 1 Jaar 1 -3 -6 -12M	Tijdens eerste controlemomenten 0-6M significant klinisch beterschap op alle eindpunten met zowel PRP als HA tov baseline zonder belangrijke intergroep verschillen. Na 1 jaar: significant superieur effect van PRP tov HA op alle eindpunten.
Raessadat et al. 2015 Iran	Prospective, Randomized, Controlled, clinical trial,	Pt:110 lft: 40-70; gem 59 V:M 116:23 BMI 28,5 Gr OA 0-3(KL) (unilat)	PRP (87) *2 injecties, interval 1 maand HA (73) * 3 injecties, interval 1 week	WOMAC	FU tot 1 Jaar 4-24-52w	Na 1 jaar: significant superieur effect van PRP tov HA op alle eindpunten.
Di Martino et al. 2019 Italië	Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial > Level of evidence 1	Pt: 192 lft: gem 55j V:M 67:100 BMI 27 Gr OA 1-3 (KL)	PRP, LR (85) * 3 injecties, interval 1 week HA (82) * 3 injecties, interval 1 week	IKDC VAS	FU tot 5 Jaar 0 – 2 – 6 – 12 – 24 - 65M	Beide behandelingen bleken effectief voor functieverbetering en symptoomcontrole gedurende de follow-up. Er kon geen significant verschil aangetoond worden tussen PRP en HA, PRP scoorde algemeen beter (niet-significant). Enige klinisch significant verschil had betrekking tot nood aan reïnterventie dewelke lager bleek in de PRP groep na 2 jaar
Sdeek et al. 2021 Egypte	Prospective, Randomized, double-blind, controlled trial	Pt: 189 lft: 45-65, gem 59,8 V:M 158:31 BMI 27,5 Gr OA 2-3 (KL)	PRP (95) * 3 injecties, interval 1week Ha (94) * 3 injecties, interval 1 week	IKDC VAS WOMAC reïnjection rate	FU tot 3 Jaar 0 – 2 – 6 – 12 – 24 - 30M	Gelijkaardig gunstig effect tot 18 maand follow-up, daarna kon een superieur effect van PRP aangetoond worden, met een verschil tov HA toenemend naargelang de langere follow-up periode. Ook nood aan re-injectie bleek lager in de PRP groep.

Vergelijking 3 stoffen onderling

Er werden 3 studies geïncludeerd dewelke zowel het effect van CS, HA als PRP vergeleken.

In de studie van Huang et al werden CS éénmalig toegediend, HA werd driemaal wekelijks toegediend en PRP werd driemaal toegediend met steeds een interval van 2 weken. Hierdoor kon de studie niet geblindeerd uitgevoerd worden maar leunde het therapieschema van elke stof meer aan bij de vastgelegde behandelingsschema's gebruikt in praktijk, wat een meer realistisch beeld weergeeft van de resultaten. De uitkomstmaten van interesse (WOMAC en VAS) werden gedurende 1 jaar opgevolgd (59).

Na 3 maand bleken de 3 verschillende therapiën allen een significant gunstig effect te hebben op zowel WOMAC als VAS vragenlijsten ten opzichte van baseline. Op langere termijn (follow-up van 6 maand tot een jaar) was het positief effect op deze klinische uitkomstmaten na PRP injectie superieur ten opzichte van zowel HA als CS (59).

Dit positief effect van PRP ten opzichte van zowel CS als HA werd bevestigd in een RCT uitgevoerd door Szedowski et al. In deze studie werd het effect van een éénmalige injectie voor de 3 behandelingen afzonderlijk in kaart gebracht gedurende een periode van 6 maand. Op de primaire uitkomstmaat, de gemiddelde WOMAC score 6 maand post injectie, werd algemeen beter gescoord voor zowel CS, HA als PRP tov pre-injectie waarden. Bij subgroep analyse bleek het effect van PRP superieur, gevolgd door HA met als met CS als minst effectieve therapie na 6 maand. Opmerkelijk is dat CS op korte termijn (na 6 weken) meeste verbetering van klachten geven maar deze dus van kortere duur blijkt (60).

Tschopp et al. Vergeleken ook éénmalig injectie van zowel CS, HA als PRP met toevoeging van een extra vierde placebo groep. De intra-articulaire injectie vond plaats onder fluoroscopie met gebruik van contrast, bij de placebo groep werd enkel 1ml contrast geïnjecteerd. De uitkomstmaten (NRS, WOMAC) werden in regelmatige follow-up's beschreven gedurende een periode van 2 jaar. Een significant resultaat kon in deze studie voor geen enkele therapie, op geen enkel moment aangetoond worden ten opzichte van placebo (61).

De resultaten liggen algemeen wel in lijn met bovenstaande onderzoeken maar met uitblijven van statistisch significante bewijskracht. Men concludeerde een afwezigheid van evidentie voor het gebruik van bovenstaande infiltratietechnieken voor patienten met een mild tot matige vorm (KL graad 2-3) van gonartrose op zowel korte als lange termijn. (61) Als kanttekening haalden de auteurs de lage pijn bij aanvang als inclusiecriterium aan als één van de bepalende factoren voor afwezigheid van significant verschil in respons. Belangrijk aspect mee te nemen uit deze studie is dat infiltratietherapieën sterk onderhevig zijn aan placebo effect, zeker als deze gebruik maken zelf-rapportage met behulp van WOMAC en VAS vragenlijsten om het effect ervan te evalueren (61).

STUDY ID	STUDY DESIGN	PATIENTS	INTERVENTION	OUTCOME	FOLLOW-UP	CONCLUSIE
Huang et al. 2019 China	Prospective, Randomized controlled study	Pt: 120 lft: 40-65j gem 54,2j V:M 55:65 BMI: 24,75 GR OA: 1-2 (KL)	CS (40) *éénmalig HA (40) *3 injecties, interval 1 week PRP, LP (40) *3 injecties, interval 3 weken	WOMAC score VAS	FU tot 1 jaar WOMAC: 0 - 3 - 6 - 9 - 12M VAS 0 - 12M	Na 3 maand blijken CS, HA en PRP significant gunstig effect te hebben op zowel WOMAC als VAS zonder significant verschil Vanaf 6 maand tot 1 jaar blijkt PRP superieur positief effect te hebben, tov zowel HA als CS.
Szwedoski et al. 2022 Polen	A Prospective, Randomized, Triple-Parallel Clinical Trial	Pt: 75 (unilat) lft: gem 56j V:M / BMI 26 GR OA: 2-3 (KL)	CS (25) * éénmalig HA (25) *éénmalig PRP, LP (25) *éénmalig	WOMAC *pain *stiffness *functional impairment	FU tot 6 maand 0 -6 -12 -26W	Primaire outcome, (gemiddelde WOMAC score 6 maand post injectie) toonde een algemeen positief effect aan voor zowel CS HA als PRP tov pre-injectie. Bij subgroep analyse bleek effect van PRP superieur, gevolgd door HA met als met CS als minst effectieve therapie na 6 maand. Opmerkelijk is dat CS op korte termijn (na 6 weken) meeste verbetering geven maar deze dus duidelijk van kortere duur blijkt.
Tschopp et al. 2022 Zwitserland	Prospective, Randomized, Double-blinded, placebo-controlled, single-center trial,	Pt: 95 (bilat, 120 knieën) lft: 54-68j gem 60j V:M 43%V BMI: 25,7 Gr OA: 2-3 (KL)	CS (30) *éénmalig HA (30) *éénmalig PRP (30) *éénmalig placebo (30) *éénmalig	prim outcome NRS 0-100 sec outcome WOMAC	FU tot 2 jaar 3-6-9-12-15-18-21-24M	Een significant resultaat kon in deze studie voor geen enkele therapie aangetoond worden tov placebo. Men concludeerde een afwezigheid van evidentie voor het gebruik van deze infiltratietechnieken voor patiënnten met een mild tot matige vorm (KL graad 2-3) van gonartrose op zowel korte als lange termijn

Discussie

Non-operatieve behandeling van gonartrose door infiltratietherapie wordt reeds verschillende decennia gebruikt. Een grote variëteit aan wetenschappelijk onderzoek documenteerde reeds het gebruik van CS (Corticosteroïden), HA (Hyaluronzuur) en PRP (Plaatjesrijk plasma) als mogelijke conservatieve therapieën indien zowel niet-medicamenteuze behandelingen, anti-inflammatoire middelen (topisch/per os) als analgetica per os onvoldoende symptoomverlichting geven. Maar literatuur blijft onduidelijk over zowel optimale te injecteren substantie alsook timing en specifiek behandelingsschema ervan. (17) (8) (19) (16)

In de resultatensectie werden de gegevens verkregen uit de geïncludeere studies reeds besproken en zo overzichtelijk mogelijk gecentraliseerd in de specifieke tabellen. Hieronder volgt een korte samenvatting van de grote trends dewelke geobjectiveerd werden.

Na analyse van de 7 onderzoeken geïncludeerd dewelke de vergelijking maken tussen het effect van CS en HA op pijnreductie en functieherstel kunnen enkele grote trends beschreven worden. Beide stoffen hebben een gunstig klinisch effect met en belangrijk verschil naar timing toe. Op korte termijn bleken CS in enkele studies superieur naar pijnstilling toe (33) (36) (32) (31). Op middellange en lange termijn bleek HA superieur naar algemene symptoomcontrole toe ((33) (34) (36) (37) (31). Dit kon evenwel niet bevestigd worden door de studies van Leopold et al. en Tammachote et al. waar een gelijkaardig effect van beide stoffen beschreven werd op lange termijn (35) (32).

Na interpretatie van 9 RCT's geïncludeerd, dewelke CS met PRP vergelijken, blijkt dat beide stoffen een algemeen positief effect hebben op zowel pijnklachten als functieverlies bij patiënten met gonartrose in vergelijking met deze symptomen pre-infiltratie. Bij vergelijking van de stofklassen onderling werd voor CS opnieuw het superieur effect naar pijnreductie toe op korte termijn aangetoond (45) (41). Op lange termijn bleek PRP superieur hetzij niet-significant (42) (39) (44) (43), hetzij significant (38) (40) (46) (45) (41). Het verschil in statistische significantie kon niet éénduidig gecorreleerd worden aan duur van opvolging of aantal toegediende injecties (zie infra).

Algemeen kan voor zowel PRP als HA een gunstiger effect geobjectiveerd worden ten opzichte van CS. Een vergelijking tussen PRP en HA dringt zich op, dit weerspiegelt zich in de veelheid aan recente literatuur omtrent dit onderwerp: inclusie van 12 studies geschreven tussen 2015 en 2022.

PRP en HA blijken beiden goede en veilige behandelingen voor reductie pijnklachten alsook bevorderen functieherstel bij patiënten met gonartrose. PRP blijkt, vooral op lange termijn een een beter resultaat te geven op de evolutie van de klinische eindpunten van interesse dan HA. Deze trend kan slechts door enkele onderzoeken significant worden aangetoond (47) (50) (51) (54) (56) (58), maar bij alle onderzoeken objectiveren we een niet-significante, hetzij subtiele, superioriteit (48) (49) (52) (53) (57). Vooral bij studies die een follow-up op langere termijn konden garanderen kon statistisch significante superioriteit worden aangetoond. Opmerkelijk is dat bij Lin et al. geen verschil werd aangetoond tussen effecten van HA en placebo, hier komen we verder in de discussie meer uitgebreid op terug.

Slechts 3 artikels werden geïncludeerd waarbij de vergelijking wordt gemaakt tussen de 3 stoffen van interesse (CS, HA en PRP) onderling. In het onderzoek van zowel Huang et al. als

Szedowski et al. werd intra-articulaire infiltratie met PRP na 6 maand tot een jaar significant superieur bevonden ten op zichte van HA en CS. Met een vermelding van beter pijnstillend effect van CS op zeer korte termijn (59) (60).

Opmerkelijk is dat dit niet bevestigd werd in de derde studie van Tschopp et al. dewelke ook een placebogroep includeerde. Een significant positief effect kon op geen enkel moment, op geen enkel tijdstip van follow-up (gaande tot 2 jaar) een significant positief effect aantonen ten opzichte van placebo. Wel werden gelijkaardige trends beschreven als in bovenstaande onderzoeken, maar zonder voldoende statistisch significante bewijskracht (61).

Algemene trends supra beschreven komen overeen met resultaten uit voorgaande systematic reviews en meta-analyses (62) (63). CS differentiëren zich tov. de andere behandelingsmodaliteiten door hun snel pijnstillend effect en zijn reeds lange tijd een geïmplementeerd onderdeel van de farmacologische behandeling bij vooral acute flair-ups van gonartrose. Multpele CS injecties hebben een gekend negatief effect op kraakbeen en ligamentaire structuren dus meervoudig gebruik dient te gebeuren met de nodige voorzichtigheid (20) (8) (19) (62) (63). Ook HA wordt reeds frequent gebruikt in de behandeling van gonartrose maar kadert eerder in de chronische behandeling ervan, optimaal dient de injectie enkele malen herhaald te worden afhankelijk van het specifiek type (63) (17; 64) (19).

Het gebruik van PRP is innovatiever en deze stofklasse wordt de laatste jaren dan ook meer intensief onderzocht. PRP lijkt veelbelovend omwille van de anti-inflammatoire eigenschappen van deze stof dewelke een positief effect zouden hebben op de progressie van gonartrose in een vroeg stadium. PRP werd reeds omschreven als een veilige, effectieve behandeling in de vroege stadia van gonartrose. Maar meer onderzoek dient hiernaar verricht te worden (64) (62) (19) (18).

Optimale intra-articulaire behandeling van gonartrose door middel van infiltratietechnieken blijft onduidelijk en controversieel . Wat volgt is een oplijsting van de verschillende factoren mogelijk verantwoordelijk voor uitblijven van bewijskracht en uniformiteit hieromtrent.

Limitaties van dit systematisch literatuuronderzoek liggen vooral in de heterogeniteit van de geïncludeerde RCT's. Belangrijke aspecten bij interpretatie van een clinical trial zijn opgenomen patiëntencohorte, toegepaste interventie, rapportering van uitkomstmaten en het studiedesign algemeen. Op elk van deze onderdelen dienen er zich tijdens de literatuurstudie belangrijke limitaties bij individuele studies alsook verschillen tussen studies onderling aan waardoor verkrijgen van statistische significantie alsook onderlinge vergelijking bemoeilijkt wordt. Meer duiding omtrent specifieke limitaites dewelke ervoor zorgen dat interpretatie der resultaten met de nodige aandacht en voorzichtigheid dient te gebeuren volgt infra.

Verscheidene probleempunten dienen zich reeds aan wanneer geken wordt naar selectie van studiecohorte aan de hand van in- en exclusiecriteria. Zo verschillen de studies onderling sterk naar patiënten geïncludeerd.

Ten eerste bestaat er een belangrijke diversiteit in geïncludeerde cohorte naar graad van gonartrose toe. Alhoewel in eerste lijn eerder niet dan wel gebruik gemaakt wordt van beeldvorming voor diagnose van gonartrose comform de richtlijnen, wordt in studieverband toch steeds een inschatting van de ernst van osteoartrose gemaakt op basis van röntgenfoto's. Zo kan Kellgren-Lawrence classificatie gebruikt worden, hetgeen een meer objectieve benadering mogelijk maakt dan gebruik van klinisch beeld alleen. Maar inclusiecriteria zijn niet uniform: zo includeren bepaalde RCT's alle graden terwijl anderen zich beperken tot enkel milde OA (GR 2-3KL) (59) (48) (43) of enkel vergevorderde OA (GR4 KL) (40).Ook wordt er bijvoorbeeld door Görmeli et al. een subgroep analyse uitgevoerd waarbij het effect van HA en PRP vergeleken worden naargelang het specifiek stadium van OA. Hieruit concludeerde men dat multipele PRP injecties een klinisch significant beter resultaat hadden bij OA in een vroeg stadium (51). Ook Wang et al. en Montanez. et al objectiveerden een betere werking van PRP in een vroeger stadium van gonartrose (48) (49).

Bepaalde RCT's focussen zich op unilaterale gonartrose (56) (60) (48) (34) (52) (53) terwijl andere enkel bilaterale gonartrose includeren (39) (61) of dit criterium wordt occasioneel niet duidelijk vermeld. Bilaterale gonartrose wordt hetzij meegeteld als 1 patiënt, hetzij meegeteld als 2 'patiënten' (1 patiënt met 2 knieën) wat de power van studie wel doet toenemen aangezien de studiepopulatie verdubbeld wordt maar dit ook een bepaalde bias met zich mee kan brengen. Bij inclusie van bilaterale gonartrose worden beide kniën meestal geïnfiltreerd met dezelfde stof maar dit is niet steeds het geval. Bij de studie van Pretorius et al. werd in één knie CS geïnjecteerd en in de andere PRP. De patiënt deed dus dienst als eigen controle, hierdoor werden interpersoonlijke variaties inzake demografie en comorbiditeit gelijk gesteld maar kan er sprake zijn van een 'carryover effect' zoals eerder besproken in de resultatensectie (44).

Bovenstaand gegeven benadrukt een volgend belangrijk punt, namelijk het confounding effect van bepaalde intrinstieke factoren van de patiëntenpopulatie. Zo zou op jongere leeftijd de behandeling beter aanslaan. Ook BMI blijkt een rol te spelen, zo blijkt uit sommige studies een superieure outcome bij lager BMI (52), terwijl andere geen verschil aantonen of BMI niet genoteerd werd bij oplijsting demografische gegevens. Verder zou geslacht ook een impact hebben op de resultaten: zo zouden vrouwen minder sterk reageren op infiltratie met HA en CS dan mannen (35). Opmerkelijk is dat in verscheidene studies het percentage vrouwen veel hoger ligt ten opzichte van het aantal mannen geïncludeerd (33) (38) (39) (55) (56), nu ligt de prevalentie van gonartrose iets hoger bij vrouwen maar niet in dergelijke mate (5).

Een ander belangrijk punt waar geen uniformiteit over bestaat is de specifieke stof gebruikt voor injectie per klasse. Zo omvat de term CS zowel methylprednisolone, triamcinolone acetonide, triamcinolone hexacetonide, betamethasone etc. Bij hyaluronzuur bestaat er een verschil tussen laag- en hoog moleculair gewicht hyaluronzuur. Ook wordt occasioneel gebruik gemaakt van een crosslinked vorm zoals in de RCT uitgevoerd door Wang et al. (48) dewelke door meer visceuze eigenschappen een langere werkingsduur heeft.

PRP is een autoloog bloedproduct waarbij enorm veel verschillende mogelijkheden van prepatie mogelijk zijn, het belangrijkste punt hierin blijkt de concentratie aan leukocyten; onderverdeling in Leukocyt-rich (LR, (51) (57) (53)) en Leukocyt-poor (LP, (52) (40) (59) (54)) PRP wordt gemaakt en beschreven in de literatuur. Leukocyt poor PRP zou een algemeen beter effect hebben op de symptoomcontrole van gonartrose omdat het verminderd aantal leukocyten zorgt voor een minder sterke inflammatoire respons. Meningen hierover zijn verdeeld, geen consensus (62) (64).

In deze systematic review worden details mbt specifieke stof per stofklasse niet verder uitgediept omdat de focus eerder uitgaat naar het schetsen van een overkoepelnd beeld per stofklasse dan naar welke stof per subcategorie specifiek superieur zou zijn, dit is meer tweedelijns georiënteerd.

Ideale behandelingsschema's verschillen per stof, hetgeen een belangrijke moeilijkheid met zich mee inzake studiedesign. Zo maken de meeste studies gebruik van een éénmalig injectie wat dubbel geblindeerdheid mogelijk maakt maar minder aanleunt bij het gebruik van de stoffen in praktijk. Wanneer een specifiek behandelingsschema per stof wordt gebruik gaat geblindeerdheid verloren, maar kan een meer optimaal schema voor specifieke therapie gebruikt worden, al is er nog zeer veel onduidelijkheid omtrent het optimaal aantal herhalingen of interval tussen verschillende injecties.

Ook al dan niet inclusie van een placebogroep heeft een effect op de resultaten. Ten eerste moet verduidelijkt worden wat de placebo behandeling juist inhoudt: bij Tschopp et al. maakt men gebruik van contrastvloeistof terwijl Lin et al. Nunes et al. en Gormeli et al. een fysiologische zoutoplosing gebruiken (61) (54) (39) (51). Ten tweede werd in alle onderzoeken een positief effect op pijnreductie en functieherstel genoteerd na behandeling met placebo ten opzichte van symptomen bij aanvang onderzoek. Een belangrijk aspect mee te nemen hieruit is dat infiltratietherapieën sterk onderhevig zijn aan placebo effect, zeker als deze gebruik maken zelf-rapportage met behulp van WOMAC en VAS vragenlijsten om het effect ervan te evalueren (61).

Dit brengt ons bij een volgend belangrijk punt van discussie: de uitkomstwaarden. In deze scriptie lag de focus vooral op symptoomcontrole na infiltratietherapië, dewelke gepeild wordt aan de hand van eerder beproken WOMAC, IKDC, VAS en KOOS zelfrapportage vragenlijsten. Deze worden niet steeds allemaal onderzocht, of soms ligt de focus op 1 van de WOMAC subschalen (hetzij pijn, functie, of stijfheid) wat opnieuw vergelijking van studies onderling bemoeilijkt. Deze opdeling kan ook interessant zijn, zo toont Wang et al. een verschil aan met superieur effect van PRP tov totale WOMAC score maar bij subgroep anayse blijkt HA een beter effect te hebben op pijnreductie specifiek (WOMAC PAIN) (48).

Als limitatie wordt in de studies zelf frequent de afwezigheid van meer objectieve uitkomstmaten aangegeven. Zo lijkt het interessant in de toekomst de combinatie te gebruiken van enerzijds eerder subjectieve scoresystemen dewelke peilen naar symptoomcontrole en

anderzijds ook beeldvorming en biochemische analyse te betrekken. Zo blijkt de aanwezigheid van groeifactoren in de synoviale vloeistof gecorreleerd met beter scoren naar pijnreductie en functieherstel toe. Hieruit kan men afleiden dat groeifactoren een belangrijke rol spelen in symptoomcontrole en verder onderzoek hiernaar van belang is (47)

De follow-up van de resultaten na behandeling verschilt sterk tussen RCT's en blijkt zoals reeds eerder aangehaald belangrijk voor interpretatie van de uitkomstmaten (bijvoorbeeld gunstige effecten van CS op korte termijn naar pijnbestrijding toe (60) (36) (32)). De termijn van opvolging variëreert sterk. In de meeste studies worden de resultaten een zestal maanden tot een jaar na infiltratie opgevolgd. Bepaalde RCT's beperken zich tot slechts een follow-up van 3 maand (33) (50) terwijl andere onderzoeken net de focus leggen op lange termijn follow-up zoals Di Martino et al. (5 jaar, (57)) Sdeek et al. (3 jaar, (58)) en Tschopp et al. (2 jaar, (61)) maar ook hier bleken de resultaten opnieuw sterk uiteenlopend.

Tot slot is het belangrijk de relevantie van bovenstaande voor eerste lijn te bespreken. Op 1 studie na werden alle onderzoeken in universitaire/specialistische orthopedische centra uitgevoerd. Met name voor de preparatie van PRP als autoloog bloedproduct zijn aangepaste infrastructuur en specifieke apparatuur voor centrifugatie noodzakelijk dewelke op dit moment niet voorhanden zijn in eerstelijnscentra. In de studie van Montanez et al. werd PRP preparatie voltrokken in een bloedtransfusiecentrum waarna injectie ervan door huisarts kon gebeuren. Dit is een benadering met veel potentieel voor de toekomst indien richtlijnen het gebruik van PRP in de huisartsenpraktijk zouden aanbevelen (49).

Een ander belangrijk punt is dat voor wetenschappelijk onderzoek steeds gebruik gemaakt wordt van radiografische criteria voor benadering van de ernst van gonartrose, en deze Kellgren-Lawrence classificatie vaak een belangrijk in- of exclusiecriterium is. In de huisartspraktijk wordt standaard geen beeldvorming gedaan van gonartrose. De patiënten presenteren zich meest frequent met een lichtere vorm, maar deze indeling gebeurt clinico-anamnestisch. (9) (8)

In de guidelines met betrekking tot eerste lijn worden enkel CS overwogen bij persisterende pijnklachten ter ondersteuning van andere niet-farmacologische (waar duidelijk de nadruk op ligt) en farmacologische (NSAID topisch of oraal) behandelingen. Met vermelding dat deze enkel kortdurend werken (2 – 10 weken) (8) (9) (16).

Dit gegeven wordt bekrachtigd door bovenstaand literatuuronderzoek waaruit blijkt dat CS vooral effect hebben op vlak van pijnreductie (eerder dan functioneel herstel), de maximale pijnverlichting na infiltratie met CS optreedt in de eerste weken (34) (36) (32) (41) (31) en na 12 weken een vermindering van werking geobjectiveerd wordt (45) (41) (31).

PRP en HA behandelingen bleken beiden meer effectief dan CS op lange termijn. Bij onderlinge vergelijking bleek PRP in grote lijnen beter te scoren op vlak van pijnreductie en functieherstel dan HA (50) (51) (54) (59) (60). Deze superioriteit bleek duidelijker bij een langere follow-up periode (55) (56) (59) alsook na infiltratie met meerdere PRP injecties (50). Dit is eerder een geobserveerde trend dan een duidelijke algemene consensus. Zo bleken de resultaten vaak statistisch niet significant (48) (49) (52) (57) (58) of beschreven bepaalde onderzoeken geen duidelijk verschil in effect: hetzij onderling (53), hetzij ten opzichte van placebo (61).

De heterogeniteit tussen de verscheidene RCT's onderling op talrijke punten eerder besproken bemoeilijkt interpretatie en vergelijking van de bekomen resultaten. Er is in de toekomst nood aan grote, multicenter studies met voldoende statistische bewijskracht en specifieke aandacht voor PRP (deze stofklasse blijkt uit huidige literatuur immers superieur op lange termijn (59) (60)). Deze dienen gebruik te maken van een duidelijk vooropgesteld kader met betrekking tot studie design, cohorte, interventie, uitkomstmaten en periode van follow-up om heterogeniteit te minimaliseren en onderlinge vergelijking wel mogelijk te maken. Enkel zo zal het mogelijk zijn in de toekomst statistisch significante besluiten te trekken in een wetenschappelijke, universitaire context. En enkel dan kan de afweging gemaakt worden of deze mogelijks geëxtrapolerd kunnen worden naar richtlijnen met betrekking tot eerste lijn om zo eventueel op een evindence based manier door de huisarts toegepast te worden.

Conclusie

In deze systematic review werd getracht meer duidelijk te scheppen over het gebruik van intra-articulaire infiltratietechnieken (namelijk corticosteroïden, hyaluronzuur en plaatjesrijk plasma) voor de behandeling van gonartrose in de eerste lijn.

In de guidelines met betrekking tot eerste lijn worden op heden enkel CS overwogen bij persisterende pijnklachten ter ondersteuning van andere niet-farmacologische (staan centraal) en farmacologische (NSAID topisch of oraal) behandelingen, met vermelding van hun eerder kortdurend effect.

Dit gegeven wordt bekrachtigd door deze literatuurstudie waar blijkt dat CS vooral invloed hebben op pijncontrole (en minder op functieherstel), de maximale pijnverlichting na infiltratie met CS optreedt in de eerste weken en na 12 weken een vermindering van effect geobjectiveerd wordt.

PRP en HA behandelingen bleken beiden meer effectief dan CS op lange termijn. Bij onderlinge vergelijking bleek PRP in grote lijnen beter te scoren op vlak van pijnreductie en functieherstel dan HA. Dit is eerder een geobserveerde trend dan een duidelijke algemene consensus wegens frequente afwezigheid statistische significantie of tegenstrijdige resultaten.

De heterogeniteit tussen de verscheidene RCT's onderling op talrijke punten eerder besproken bemoeilijkt interpretatie en vergelijking van de bekomen resultaten. Er is in de toekomst nood aan grote, multicenter studies (met specifieke aandacht voor PRP) met voldoende statistische bewijskracht. Deze dienen gebruik te maken van een duidelijk vooropgesteld kader met betrekking tot in- en exclusiecriteria om heterogeniteit te minimaliseren en onderlinge vergelijking mogelijk te maken.

Enkel op die manier zal het mogelijk zijn in de toekomst statistisch significante besluiten te trekken in verband met te injecteren stof van voorkeur en specifiek therapieschema in een wetenschappelijke, universitaire context. En enkel dan kan de afweging gemaakt worden of het gebruik van HA en/of PRP mogelijks geëxtrapoleerd kan worden naar de eerstelijnsgeneeskunde.

Bijlagen

Bijlage 1.1: ACR revised Criteria for early diagnosis of knee OA[a]

Osteoarthritis (OA) is cartilage failure resulting in joint pain and loss of joint functions. Knee OA is the OA of knee that mechanical forces have major effect on initiation and progression of it. Knee OA is the most common disease of knee especially in the middle to old ages. The most common findings in the history and physical examination of the patients with knee OA are mechanical knee pain, gelling knee pain, crepitus on knee motion, bony tenderness and bony enlargement in the joint line. During the flare up of Osteoarthritis, knee can show swelling due to joint effusion called "Hydrarthrosis" that is a mechanical type of synovial fluid.

Entry Criteria: Knee pain and/or knee bony tenderness Absence of exclusion criteria [b]	
Domain I: Mechanical knee pain [c] Knee bony tenderness Crepitus on knee motion Compatible synovial fluid [d]	 1p 1p 1p 1p
Domain II: Age at onset ≤50 years old Age at onset > 50 years old Knee bony enlargement [e] Osteophyte in knee X-Ray or compatible knee MRI	 1p 2p 1p 2p

[a] In the presence of 3 points out of 10 with at least 1 point from Domain II along with all entry criteria, the diagnosis of knee OA can be established
[b] Exclusion criteria are including: 1) moderate to significant knee synovitis 2) Hot or red knee 3) history and/or physical examination findings compatible with the internal derangement of knee
[c] Knee pain that is initiated or increased with knee activity/exercise and finished or decreased with knee resting
[d] Clear fluid with normal viscosity accompanied by WBC count less than 2000/mm3 with less than 25% PMN
[e] It must be ignored in the presence of osteophyte in knee X-Ray

Practical guideline approaching towards the diagnosis of knee OA

Step I : History and physical examination by expert physician
Step II : Knee X-Ray
II A : AP and lateral X-Ray
II B: Axial view and interchondilar view
Step III: Synovial fluid analysis if it is presented
Step IV: Knee MRI

References:
Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):51-59. [Medline]
Block JA, Cherny D. Management of Knee Osteoarthritis: What Internists Need to Know. Med Clin North Am. 2021 Mar;105(2):367-385. [Medline]

Bijlage 1.2: Kellgren Lawrence stadiëring

Grade 0 (none): definite absence of x-ray changes of osteoarthritis
Grade 1 (doubtful): doubtful joint space narrowing and possible osteophytic lipping
Grade 2 (minimal): definite osteophytes and possible joint space narrowing
Grade 3 (moderate): moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joint space and some sclerosis and possible deformity of bone ends
Grade 4 (severe): large osteophytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis and definite deformity of bone ends

Bijlage 1.3: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

PATIENT NAME	DOB

WESTERN ONTARIO AND MCMASTER OSTEOARTHRITIS INDEX (WOMAC)

Please circle the appropriate rating for each item.

RATE YOUR PAIN WHEN…	NONE	SLIGHT	MODERATE	SEVERE	EXTREME	**HOSPITAL USE ONLY**
Walking	0	1	2	3	4	
Climbing stairs	0	1	2	3	4	
Sleeping at night	0	1	2	3	4	
Resting	0	1	2	3	4	
Standing	0	1	2	3	4	TOTAL

RATE YOUR STIFFNESS IN THE…	NONE	SLIGHT	MODERATE	SEVERE	EXTREME	**HOSPITAL USE ONLY**
Morning	0	1	2	3	4	
Evening	0	1	2	3	4	TOTAL

RATE YOUR DIFFICULTY WHEN…	NONE	SLIGHT	MODERATE	SEVERE	EXTREME	**HOSPITAL USE ONLY**
Descending stairs	0	1	2	3	4	
Ascending stairs	0	1	2	3	4	
Rising from sitting	0	1	2	3	4	
Standing	0	1	2	3	4	
Bending to floor	0	1	2	3	4	
Walking on even floor	0	1	2	3	4	
Getting in/out of car	0	1	2	3	4	
Going shopping	0	1	2	3	4	
Putting on socks	0	1	2	3	4	
Rising from bed	0	1	2	3	4	
Taking off socks	0	1	2	3	4	
Lying in bed	0	1	2	3	4	
Getting in/out of bath	0	1	2	3	4	
Sitting	0	1	2	3	4	
Getting on/off toilet	0	1	2	3	4	
Doing light domestic duties (cooking, dusting)	0	1	2	3	4	
Doing heavy domestic duties (moving furniture)	0	1	2	3	4	TOTAL

PATIENT SIGNATURE	DATE

REVIEWED BY PHYSICAL THERAPIST	DATE	WOMAC TOTAL SCORE /96

YAVAPAI REGIONAL MEDICAL CENTER
PHYSICAL REHABILITATION SERVICES

WOMAC OSTEOARTHRITIS INDEX QUESTIONNAIRE

REHABILITATION SERVICES
PT THA/TKA WOMAC QUESTIONNAIRE
MR-1433 (11/15)

Bijlage 2.1: In- en exclusiecriteria

	Inclusie	Exclusie
P	Patiënten met symptomatische gonarthrose *Volwassen patiënten algemeen (incl geriatrisch, obees, athleet etc) *Verscheidene graden van gonartrose	*Artrose van ander gewricht dan de knie (heup; hand, enkel, schouder etc) *Geen artrose maar andere pathologie van de knie (septische artritis, meniscuspathologie etc) *In vitro *Dieren (muizen, ratten, konijnen etc) *Patiënten met reeds TKP gehad, postoperatief
I	Intra-articulaire therapie	*Heelkundige ingrepen (arthroscopy, arthroplasy) *Lavage of aspiratie *Embolisatie of radiofrequente ablatie, *Nerve block *Perorale therapie (NSAID, Paracetamol etc) *Fysiotherapie (TENS, accupuncture etc) *Intra-osseuze injecties *Intramusculaire injecties
C	PRP HU CCST *Vergelijkende studies tussen 2 of meerdere van bovenstaande stoffen	*Andere Intra-articulaire therapiën >biologicals >groeifactoren >adipose tissue derived therapy >stem cell therapy >Botox >Ozone therapy >dextrose > autologous conditioned serum) * Zelfde stof waarvan doseringsschema's of concentratie aangepast worden * Vergelijking tussen 2 verschillende stoffen in 1 klasse? *Combinatie van verscheidene stoffen
O	Symptoomcontrole *WOMAC *VAS *IKDC *KOOS	*Uitsluitend cellulaire analyse (bv synoviale vloeistof, groeifactor etc) *Uitluitend beeldvorming
Algemeen	RCT Engelse taal 2015 tot en met 2022	Retrospectieve studies Case control studies Reviews/guidelines

Bijlage 2.2 Zoekstrategie

Name of Database: Pubmed		
Concept	Line number	Search strategie
Gonarthrose	1	“Knee osteoarthritis”[TIAB] OR “Knee osteoarthrosis”[TIAB] OR “Knee arthritis”[TIAB] OR “Knee arthrosis”[TIAB] OR “Knee joint arthrosis”[TIAB] OR “Knee joint arthritis”[TIAB] OR “Gonarthritis”[TIAB] OR “Gonarthrosis”[TIAB] OR “Osteoarthritis, Knee"[Mesh]
Infiltratietechnieken	2	“Infiltration Therapy”[TIAB] OR “Infiltration Treatment”[TIAB] OR “Infiltration”[TIAB] OR “Infiltrations”[TIAB] OR “Injection Therapy”[TIAB] OR “Injection Treatment”[TIAB] OR “Injection”[TIAB] OR“Injections”[TIAB] OR "Injections, Intra-Articular"[Mesh] OR“Intra-articular treatment”[TIAB] OR “Intra-articular therapy”[TIAB] OR
Combination of concepts	3	1 AND 2

Name of Database: Embase		
Concept	Line number	Search strategie
Gonarthrose	1	**'knee osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis':ti,ab OR 'knee osteoarthr*':ti,ab OR 'knee arthr*':ti,ab OR 'knee joint arthr*':ti,ab OR 'gonarthr*':ti,ab**
Infiltratietechnieken	2	'intraarticular drug administration'/exp OR 'infiltration therap*':ti,ab OR 'infiltration treatment*':ti,ab OR 'injection therap*':ti,ab OR 'injection treatment*':ti,ab OR 'intra-articular inj*':ti,ab OR 'intra-articular therap*':ti,ab OR 'intra-articular treatment*':ti,ab
Combination of concepts	3	1 AND 2

Bijlage 2.3: Beoordelingscriteria voor RCT

RCT checklist

Beoordelingscriteria voor een randomised controlled trial (RCT)

Naam beoordelaar: ..... Datum: .....

Titel: .....

Auteurs: .....

Bron: .....

Korte beschrijving interventie: .....

Korte beschrijving controlebehandeling(en): .....

VALIDITEIT

Item	+	–	?
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?			
2. Was degene die patiënten insluit niet op de hoogte van de randomisatievolgorde?			
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?			
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?			
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?			
Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?			
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?			
Indien nee: is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?			
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?			
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?			
9. Is selectieve publicatie van uitkomsten voldoende uitgesloten?			
10. Is ongewenste invloed van sponsoren/academic bias voldoende uitgesloten?			

© Bohn Stafleu van Loghum is een imprint van Springer Media B.V., onderdeel van Springer Nature 2018
R. J. P. M. Scholten, M. Offringa en W. J. J. Assendelft (Red.), *Inleiding in evidence-based medicine*,
https://doi.org/10.1007/978-90-368-1978-7_4

Bibliografie

1. Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis. Br Med Bull. 2013 en 105:185–99.

2. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar en Apr, 107(9):152-62. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152. Epub 2010 Mar 5. Erratum in: Dtsch Arztebl Int. 2010.

3. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum. augustus 1995 en 38(8):1134–41.

4. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthr Cartil 2015 en 23:1043-56.

5. https://www.sciensano.be/sites/default/files/ma_nl_2018_1.pdf.

6. Schuermans Nika, Victor Jan, Heytens Stefan. Risicofaactoren voor het ontwikkelen van gonartrose en implicaties voor het beleid: een literatuuroverzicht. Ugent 2018.

7. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 en 23(4):507-15.

8. NICE self-management-2, Osteoarthritis: care and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [geciteerd 20 april 2023]. Beschikbaar op: https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/chapter/1-Recommendations#education-and-.

9. NHG knieklachten#idp32688, Niet-traumatische knieklachten | NHG [Internet]. [geciteerd 20 april 2023]. Beschikbaar op: https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/niet-traumatische-.

10. 2022, A] Evidence review for additional benefit of imaging in the diagnosis of osteoarthritis NICE guideline NG226 Evidence reviews underpinning recommendations 1.1.1 to 1.1.2 in the NICE guideline October. [Online]

11. Haghighi A, Arani ND, Kianmehr N, Mofidi M, Farjadnia M, Rajae E et al. Is there a correlation between the clinical, radiological and ultra-sonographic findings of osteoarthritis of the knee? International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. [Online]

12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. Ann Rheum Dis. december 1957 en 16(4):494–502.

13. Roberts TT, Singer N, Hushmendy S, Dempsey IJ, Roberts JT, Uhl RL et al. MRI for the evaluation of knee pain comparison of ordering practices of primary care physicians and orthopaedic surgeons. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 2015 en 9.

14. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee.

15. Higgins LD, Taylor MK, Park D, Ghodadra N, Marchant M, Pietrobon R, Cook C, Dec, International Knee Documentation Committee. Reliability and validity of the International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form. Joint Bone Spine. 2007 en 74(6.

16. Practitioners, The Royal Australian College of General Practitioners Working Group: Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. Melbourne: The Royal Australian College of General en 2018.

17. EULAR 4. 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 en 72(7):1125-35.

18. ACR 5. 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 car.

19. OARSI 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 en 16(2):.

20. Practitioners, The Royal Australian College of General Practitioners Working Group: Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. Melbourne: The Royal Australian College of General en 2018.

21. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthri.

22. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intraarticular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. JAMA 2017 en 317(19):1967–75.

23. 2015, Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med en 372(11):1040–47.

24. Albert C, Brocq O, Gerard D, Roux C, Euller-Ziegler L. Septic knee arthritis after intra-articular hyaluronate injection. Two case reports. Joint Bone Spine 2006 en 73(2):205–7.

25. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: A systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2014 en 95(3):562–75.

26. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arthroscopy 2017 en 33(3):659–70.

27. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KD. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? Clinical orthopaedics and related research. 2010 en 63., 468(1):57-.

28. Dowsey M, Nikpour M, Dieppe P, Choong P. Associations between pre-operative radiographic changes and outcomes after total knee joint replacement for osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2012 en 20(10):1095–102.

29. . Dowsey MM, Spelman T, Choong PF. Development of a prognostic nomogram for predicting the probability of nonresponse to total knee arthroplasty 1 year after surgery. J Arthroplasty 2016 en 31(8):1654–60.

30. Bjorgul K, Novicoff WM, Saleh KJ. Evaluating comorbidities in total hip and knee arthroplasty: Available instruments. J Orthop Traumatol 2010 en 11(4):203–9.

31. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. Trueba Davalillo C, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Álvarez JM, Coronel Granado P, García Jiménez OA, Gimeno Del Sol M, et al. 2015, Open Access Rheumatol., pp. 7-18.

32. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2016;98(11):885-92.".

33. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. Springerplus. 2016;5:442. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. 2016;5:442., Springerplus., p. 5:442.

34. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. . Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(5):857-63.

35. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treat- ment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A(7):1197–1203.

36. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C en Group., Synvisc 901 Study. . J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):333-43. PMID: 14760806.

37. ntra-articular injection of hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis knee: comparative study to intra-articular corticosteroids. Elsawy, S.A., Hamdy, M. & Ahmed, M.S. Rheumatol Rehabil 44, 143–146 (2017). https://doi.org/10.4103/err.err_55_16.

38. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. Elksniņš-Finogejevs A, Vidal L, Peredistijs A. Journal of orthopaedic surgery and research. 2020;15(1):257.

39. Intra-articular injection with platelet-rich plasma compared to triamcinolone hexacetonide or saline solution in knee osteoarthritis: A double blinded randomized controlled trial with one year follow-up. Nunes-Tamashiro JC, Natour J, Ramuth FM, Toffolo SR, Mendes JG, Rosenfeld A, et al. I. Clinical rehabilitation. 2022;36(7):900-15.

40. Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro. Orthop J Sports Med. 2017 Feb 13;5(2):2325967116689386. doi: 10.1177/2325967116689386. PMID: 28255569; PMCID: PMC5315239. : sn.

41. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. sl : The Journal of sports medicine and physical fitness. 2016;56(7-8):901-8.

42. Comparative Effect between Infiltration of Platelet-rich Plasma and the Use of Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial. . Freire MRM, da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, da Silva RBB, Cardoso JC. Revista brasileira de ortopedia. 2020;55(5):551-6.

43. Role of intra-articular corticosteroid with xylocaine vs plate rich plasma for the treatment of early grade II knee osteoarthritis at Akhtar Saeed Teaching Hospital Lahore: a randomized controlled trail. Khan, ABDULLAH FAROOQ, S. F. U. H. S. Gillani, and AHSAN FAROOQ Khan. sl : Int J Med 12.4 (2018): 1432-1435.

44. Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Platelet-Rich Plasma With Intra-Articular Corticosteroid Injections in Patients With Bilateral Knee Osteoarthritis. Pretorius J, Nemat N, Alsayed A, Mustafa A, Hammad Y, Shaju T, et al. Cureus. 2022;14(9).

45. Comparison of Efficiency Between Corticosteroid and Platelet Rich Plasma Injection Therapies in Patients With Knee Osteoarthritis. . Uslu Güvendi E, Aşkin A, Güvendi G, Koçyiğit H. Archives of rheumatology. 2018;33(3):273-81.

46. Comparing the effectiveness of intra-articular platelet-rich plasma and corticosteroid injection under ultrasound guidance on pain control of knee osteoarthritis. Nabi, Bahram Naderi, et al. sl : Iranian Red Crescent Medical Journal 20.3 (2018).

47. linical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association With Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial As Compared With Hyaluronic Acid. Park YB, Kim JH, Ha CW, Lee DH. sl : The American journal of sports medicine. 2021;49(2):487-96.

48. Comparing the Efficacy of Intra-Articular Single Platelet-Rich Plasma(PRP) versus Novel Crosslinked Hyaluronic Acid for Early-Stage Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Wang YC, Lee CL, Chen YJ, Tien YC, Lin SY, Chen CH, et al. sl : Medicina (Kaunas, Lithuania). 2022;58(8). .

49. 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. Montañez-Heredia E, Irízar S, Huertas PJ, Otero E, Del Valle M, Prat I, et al. sl : International journal of molecular sciences. 2016;17(7).

50. Single- and double-dose of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. Tavassoli M, Janmohammadi N, Hosseini A, Khafri S, Esmaeilnejad-Ganji SM. sl : World J Orthop. 2019;10(9):310-26.

51. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gormeli G, Gormeli CA, Ataoglu B, Colak C, Aslanturk O, Ertem K. sl : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(3):958-965. .

52. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. sl : The American journal of sports medicine. 2017;45(2):339-46.

53. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. . Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. sl : The American journal of sports medicine. 2015;43(7):1575-82.

54. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Tria. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. sl : Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2019;35(1):106-17.

55. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. sl : Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2017;25(2):485-92.

56. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. sl : Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2015;8:1-8.

57. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Tria. Di Martino

A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, et al. The American journal of sports medicine. 2019;47(2):347-54. : sn.

58. Intra-articular injection of Platelet rich plasma versus Hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis. A prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three years. . Sdeek M, Sabry D, El-Sdeek H, Darweash A. sl : Acta Orthop Belg. 2021 Dec;87(4):729-734. doi: 10.52628/87.4.18. PMID: 35172440.

59. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis : A prospective randomized controlled study. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. sl : Der Orthopade. 2019;48(3):239-47.

60. Intra-Articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is More Effective than Hyaluronic Acid or Steroid Injection in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Triple-Parallel Clinical Trial . Szwedowski D, Mobasheri A, Moniuszko A, Zabrzyński J, Jeka S. sl : Biomedicines. 2022;10(5).

61. A Randomized Trial of Intra-articular Injection Therapy for Knee Osteoarthritis . Tschopp M, Pfirrmann CWA, Fucentese SF, Brunner F, Catanzaro S, Kühne N, et al. sl : Investigative radiology. 2022.

62. Intra-articular platelet-rich plasma vs. corticosteroid injections efficacy in knee osteoarthritis treatment: a systematic review. . Idres FA, Samaan M. sl : Ann Med Surg (Lond). 2023 Feb 6;85(2):102-110. doi: 10.1097/MS9.0000000000000106. PMID: 36845770; PMCID: PMC9949821.

63. Efficacy and Safety of Hylan G-F 20 Versus Intra-Articular Corticosteroids in People with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Chevalier X, Sheehan B, Whittington C, Pourrahmat MM, Duarte L, Ngai W, de Campos GC. sl : Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2020 Nov 23;13:1179544120967370. doi: 10.1177/1179544120967370. PMID: 33281462; PMCID: PMC7691947. Copy .

64. Clinical therapy of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. Gong H, Li K, Xie R, Du G, Li L, Wang S, Yin J, Gu J, Wang P, Chen M, Hou X. sl : Medicine (Baltimore). 2021 Mar 26;100(12):e25168. doi: 10.1097/MD.0000000000025168. PMID: 33761693; PMCID: PMC9281903.