Intra-articulaire corticosteroïden versus viscosupplementatie bij de behandeling van primaire artrose: een review

De Cuyper Helena, KU Leuven

Promotor: Van Pottelbergh Gijs, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2022 – 2025]

©Copyright by KU Leuven

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden

ABSTRACT

Doel

Deze review wenst een overzicht te geven van de huidige evidentie omtrent het effect van hyaluronzuur- en corticosteroïdinfiltraties op pijn- en functiescores bij de behandeling van primaire artrose van de knie, heup en schouder; in het licht van de tegenstrijdige richtlijnen omtrent hun toepassing. We beschouwen eveneens de gecombineerde toediening van deze behandelingen.

Methoden

Een systematische zoekopdracht met gebruik van de concepten 'artrose' en 'intra-articulaire injectie' werd uitgevoerd in Pubmed (Medline), Embase, Web of Science en Cochrane (CENTRAL) tot 22 april 2023. Vooraf bepaalde gegevens werden geëxtraheerd en geanalyseerd. Risico op vertekening werd beoordeeld met behulp van de JBI's critical appraisal tools en de weergave van de studie werd gebaseerd op de PRISMA- richtlijnen.

Resultaten

De zoekopdracht leverde 6985 zoekresultaten op waarvan uiteindelijk 28 studies werden geïncludeerd in deze review.
Tweeëntwintig studies vergeleken hyaluronzuur met corticosteroïden. Veertien studies toonden hierbij aan dat corticosteroïden een snelle en kortdurende pijnreductie bereiken van 1 tot 12 weken, terwijl hyaluronzuur een gradueler en duurzamer effect heeft op de pijnklachten met onset vanaf 6 weken en duur tot 26 weken. Niettemin rapporteerden 8 studies geen significante verschillen tussen beide behandelingen en ontbrak soms een significant effect op pijn- en functiescores ten opzichte van de pre-infiltratieve status.
Zes studies vergeleken de gecombineerde toediening met hyaluronzuur in monotherapie. Globaal kon men aantonen dat pijnscores sneller en tot een lager niveau daalden wanneer corticosteroïden werden toegevoegd aan hyaluronzuur.

Conclusie

De belangrijke methodologische heterogeniteit van de geïncludeerde studies en inconsistente resultaten verhinderen de formulering van een eenduidige conclusie. Het effect van corticosteroïden en hyaluronzuur op pijn en functie bij primaire artrose is mild tot matig, beperkt in de tijd en de klinische relevantie blijft onduidelijk. Door gecombineerde toediening van corticosteroïden en hyaluronzuur kan men het aantal corticosteroïdinfiltraties per jaar reduceren en toch een snel initieel pijnreducerend effect bekomen.

INLEIDING

Artrose is een aandoening van de gewrichten waarbij processen van microscopische en macroscopische schade leiden tot celstress en afbraak van de extracellulaire matrix. Hierbij worden maladaptieve herstelreacties geïnitieerd die leiden tot activatie van pro-inflammatoire pathways. De ziekte manifesteert zich aanvankelijk als een moleculaire verstoring (abnormaal metabolisme van gewrichtsweefsels), gevolgd door anatomische en/of fysiologische afwijkingen gekarakteriseerd door kraakbeenschade, botremodellering, osteofytenvorming, gewrichtsinflammatie en verlies van normale gewrichtsfunctie (1).

De geschatte wereldwijde prevalentie van 23% bij de populatie ouder dan 40 jaar en hoge impact op de levenskwaliteit door pijn en functieverlies maakt de aandoening een belangrijk en actueel gezondheidsprobleem. De volledige etiopathogenese blijft onbekend hetgeen een uitdaging vormt bij de ontwikkeling van een geschikte (ziektemodificerende) behandelstrategie (2).

Leeftijd, geslacht (vrouw), genetische voorbeschiktheid, obesitas, metabool syndroom, repetitieve belasting, varus/valgus deformiteit en spierzwakte werden reeds geïdentificeerd als belangrijke risicofactoren voor primaire artrose en vormen een basis voor de ontwikkeling van preventieve strategieën zoals gewichtscontrole en bewegingsadvies. Daarnaast behoort ook perorale pijnmedicatie, met een prominente plaats voor NSAID's en opioiden, tot een veelgebruikte behandeloptie. De nadelen verbonden aan langdurig gebruik van deze medicatie op cardiovasculair en gastro-intestinaal vlak noopten echter tot een zoektocht naar alternatieven. Intra-articulaire toediening van corticosteroïden (CS) en hyaluronzuur (HA) behoren zo tegenwoordig tot frequent toegepaste interventies in de eerstelijnsgeneeskunde (3,4).

Sinds de jaren '50 worden corticosteroïden volop gebruikt om via hun anti-inflammatoir en immunosuppresief effect te zorgen voor reductie van erytheem, warmte, zwelling en pijn van het gewricht en toename van de relatieve viscositeit van het gewrichtsvocht. De FDA (Food and Drug Administration) keurde 5 corticosteroïden (triamcinolone hexacetonide, methylprednisole acetaat, betamethasone acetaat, triamcinolone acetaat, betamethasone sodiumfosfaat en dexamethasone) goed voor intra-articulair gebruik. Onderzoekers blijven echter problemen ondervinden bij hun zoektocht naar de optimale dosering en toedieningsfrequentie terwijl de mogelijke nevenwerkingen – waaronder stijging van de glycemie, 'flare' reactie, infectie, Cushing syndroom en toename van kraakbeenverlies - vragen oproepen over hun veiligheid bij langdurig gebruik (5,6,7).
In de jaren '90 ontdekte men dat hyaluronzuur wel eens een belangrijke rol zou kunnen spelen bij het ontstaan en dus ook de behandeling van primaire artrose. Het is een natuurlijk lineair polysacharide (glycosaminoglycaan) dat een belangrijke component vormt van de extracellulaire matrix van hyalien kraakbeen en daarnaast in grote hoeveelheden aanwezig is in de oppervlakkige lagen van de synoviale membraan en het synoviaal gewrichtsvocht. HA induceert proteoglycaansynthese en -aggregatie, stimuleert synoviocyten om meer HA te produceren en moduleert de inflammatoire respons (8). Het zorgt op die manier voor hydratatie van het kraakbeen, schokdemping en smering van het gewricht door de wrijving tussen de gewrichtsoppervlakken te verminderen. De potentiële toxiciteit van crosslinking technieken, hoge viscositeit van HA-

oplossingen en snelle eliminatie van HA uit het synoviaal vocht vormen momenteel beperkingen om HA-afgeleide producten te verbeteren (9).

De huidige richtlijnen geven helaas tegenstrijdige adviezen omtrent het gebruik van beide intra-articulaire preparaten. De EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology – 2021) richtlijnen adviseren het gebruik van CS vooral bij acute pijnopstoten die gepaard gaan met gewrichtseffusie en zijn voorzichtig positief over de gunstige effecten van HA (10). De OARSI (Osteoarthritis Research Society International – 2018) richtlijnen bevelen zowel het gebruik van CS als HA aan, met de vermelding dat HA vermoedelijk een langduriger effect heeft op pijnreductie en een beter veiligheidsprofiel vertoont (11). De NICE (National Institute for Health and Care Excellence - 2022) en AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons - 2021) richtlijnen raden het gebruik van HA duidelijk af, terwijl CS geschikt worden bevonden om oefentherapie te bewerkstelligen met een verwacht pijnreducerend effect van 2 tot 10 weken(12,13).

Deze review wenst dan ook een overzicht te bieden van de huidige evidentie voor het gebruik van hyaluronzuur- en corticosteroïdinfiltraties bij de behandeling van artrose en een antwoord te bieden op de vraag of superioriteit van één van beide kan worden aangetoond. We trachten af te leiden wanneer welke behandeling het meest geïndiceerd is en of de hogere prijs verbonden aan HA-infiltraties weerspiegelt wordt in een duurzamer behandeleffect. We hopen tevens een aantal verklaringen te vinden voor de tegenstrijdige richtlijnen omtrent hun toepassing. Aanvullend beschouwen we eveneens de gecombineerde toediening van corticosteroiden en hyaluronzuur.

MATERIAAL EN METHODEN

Onderzoek ontwerp en zoekstrategie

Deze studie is een systematische literatuurreview zonder meta-analyse, gebaseerd op de PRISMA richtlijnen. Geschikte studies werden geïdentificeerd door elektronische databanken zijnde Pubmed (Medline), Embase, Web of Science en Cochrane (CENTRAL) te doorzoeken tot 22 april 2023. De zoekstrategie was gebaseerd op 3 concepten: artrose, intra-articulaire injectie en studiedesign. Een overzicht van de gedetailleerde zoektermen wordt verstrekt in *Tabel I* (addendum). De methodologie van deze review werd voorafgaand aan de uitvoering ervan bepaald. Eén beoordelaar voerde het volledige proces van gegevensselectie uit.

Inclusie- en exclusiecriteria

Studies werden als geschikt beschouwd op basis van vooraf bepaalde inclusiecriteria met behulp van het PICO-S raamwerk *(Tabel 1)*. We gingen op zoek naar originele studies die het effect van een intra-articulaire injectie met corticosteroïden en/of hyaluronzuur in een artrotisch gewricht met elkaar vergeleken.

De geïncludeerde populatie bestond uit patiënten met symptomatische primaire artrose van de grote perifere gewrichten. Studies die uitsluitend secundaire artrose en artrose van de kleine gewrichten in de handen, voeten, rug of het temporomandibulair gewricht behandelden, werden uitgesloten. De infiltraties mochten niet voor diagnostische doeleinden of post-chirurgische pijnstilling aangewend worden. We legden de nadruk op klinische uitkomstvariabelen met inbegrip van pijn- en functiescores in plaats van evaluatie door middel van biomerkers, beeldvorming of artroscopie.

Alleen Engelstalige studies werden opgenomen. Er werden geen beperkingen gesteld aan de publicatiedatum. Voor elke geïncludeerde studie werd het risico op vertekening ingeschat met behulp van de kritische beoordelingsinstrumenten van JBI. Studies met een hoog risico op vertekening en mogelijk onbetrouwbare resultaten werden uitgesloten.

Tabel 1: Criteria voor inclusie/exclusie

	Inclusie	***Exclusie***
Onderzoek ontwerp	Gerandomiseerde gecontroleerde studies, vergelijkende studies, retrospectieve/prospectieve cohortstudies die intra-articulaire behandelingen van HA en/of CS met elkaar vergelijken en de impact op pijn en functie rapporteren.	Niet-gecontroleerde studies, reviews Niet-Engelstalige studie Geen vermelding van pijn/functie score Risico op vertekende resultaten volgens JBI beoordelingsinstrument
Populatie	Patiënten met symptomatische primaire artrose ter hoogte van de grote perifere gewrichten bevestigd via RX.	Concomitante letsels ter hoogte van het gewricht. Secundaire artrose (post-trauma) Inflammatoire gewrichtsaandoeningen Artrose van kleine perifere gewrichten (handen, voeten, rug, temporomandibulair)
Interventie	Infiltratie met corticosteroiden en/of hyaluronzuur	Diagnostische infiltraties Post-chirurgische infiltraties Infiltraties met andere preparaten (PRP, ozon, dextrose prolotherapie, botox, NSAID, stamcellen,..)
Uitkomst	Behandeleffect: - Impact op pijn - Impact op functioneren	Biomerkers Beeldvorming (kraakbeenvolume) Artroscopie

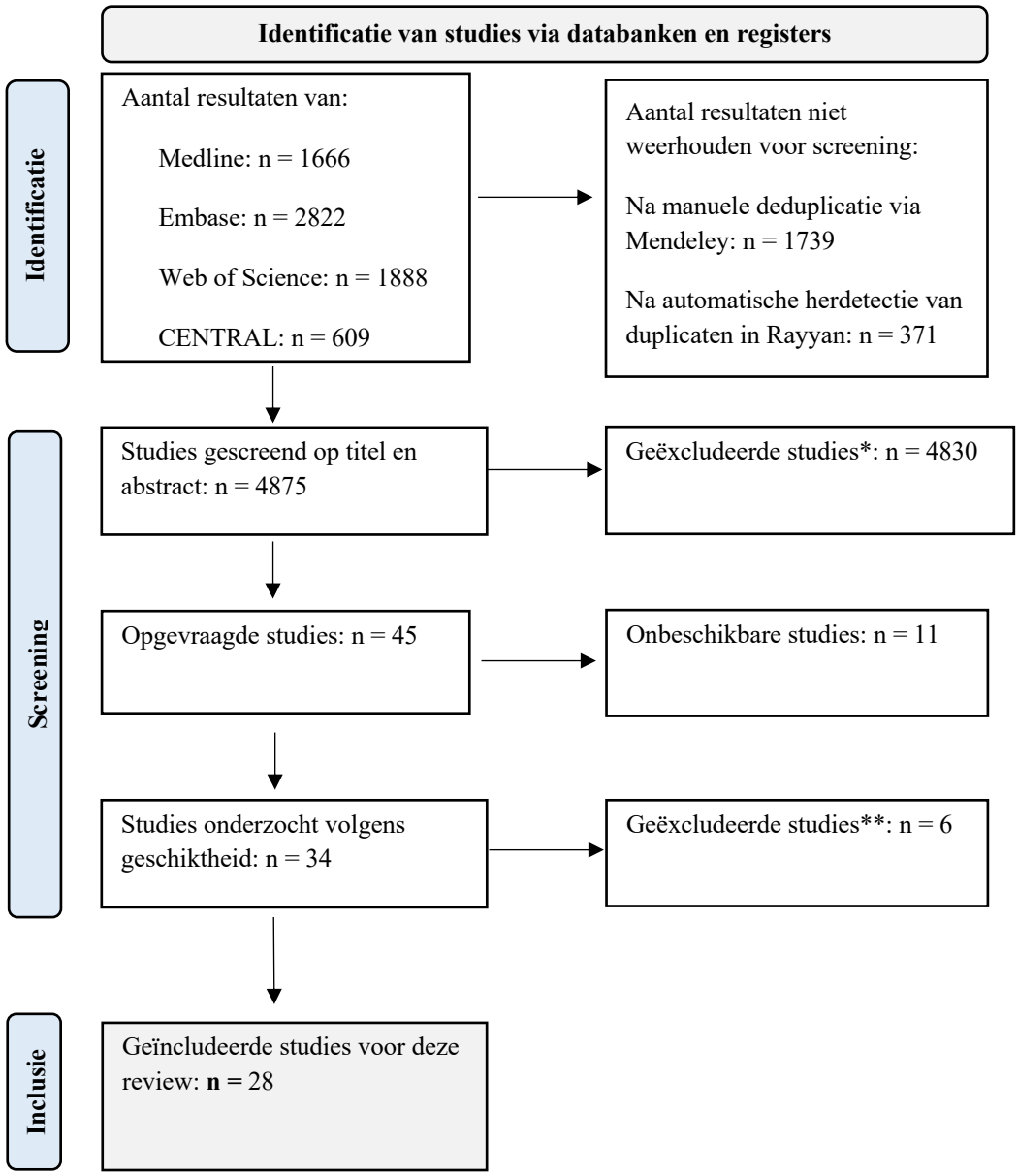
Gegevensextractie

Van elke geïncludeerde studie verzamelden we gegevens over het jaar van publicatie, het type studie, patiëntkarakteristieken (aantal, leeftijd, geslacht), betrokken gewricht, graad van artrose, het interventietype (geïnjecteerde substantie, toedieningsschema, concomitante behandelingen), de uitkomstvariabelen (pijn- en functiescores) en de follow-up duur van de studie.

RESULTATEN

Studie selectie

Het proces van de studie selectie wordt weergegeven in het PRISMA-stroomdiagram *(Figuur I)*. De zoekstrategie leverde 6985 relevante zoekresultaten op via 4 verschillende databanken. Gedupliceerde artikels (n=2110) werden zowel manueel als met behulp van de geïntegreerde deduplicatie-tool in de Mendeley/Rayyan referentiebeheersoftware verwijderd. Vervolgens werden 4875 zoekresultaten beoordeeld op basis van titel en abstract waarbij de inclusiecriteria zoals vermeld in *Tabel 1* werden toegepast. Uiteindelijk bleven 45 geschikte studies over voor beoordeling waarvan 11 studies onbeschikbaar bleken. Na beoordeling van de overgebleven 34 studies werden 6 studies geëxcludeerd op basis van de exclusiecriteria zoals vermeld in *Tabel* 1. Finaal bleven 28 studies over die geïncludeerd werden in deze review.



Figuur 1: PRISMA flow diagram; *Gebaseerd op de inclusiecriteria opgelijst in Tabel I. **Gebaseerd op de exclusiecriteria opgelijst in Tabel I.

Karakteristieken van de geïncludeerde studies

De karakteristieke variabelen van alle geïncludeerde studies werden samengevat in *Tabel II en III* (addendum). Tabel II beschouwt 22 studies die viscosupplementatie vergelijken met corticosteroïden, terwijl tabel III 6 studies groepeert die het effect van gelijktijdige toediening van beide behandelingen vergelijken met hyaluronzuur in monotherapie.

Er werden 5 cohortstudies en 23 RCT's geïncludeerd, waarvan 11 met een dubbelblind en 8 met een single-blind onderzoeksdesign. Het behandelde gewricht was voornamelijk de knie; slechts 2 studies richtten zich op de heup en 3 op de schouder.

De grootte van de steekproef varieerde van 40 tot 480 deelnemers met een leeftijdspreiding van 39 tot 88 jaar. De studiepopulatie was overwegend vrouwelijk. De graad van artrose volgens de Kellgren en Lawrence score bedroeg voornamelijk II-III. Follow-up tijd varieerde van 2 maanden tot 2 jaar.

De toegediende hyaluronzuurpreparaten varieerden sterk. Zeven studies gebruikten preparaten met een lineaire structuur (Hymovis, Hyalgan, Orthovisc en Suplasyn) terwijl de overige studies voor een cross-linked product kozen (Hylan GF-20, SupraHyal, Hylastan, Durolane en Monovisc). Men had een duidelijke voorkeur voor preparaten met een hoog moleculair gewicht. Het toedieningsschema was heterogeen en varieerde van een éénmalige injectie tot meerfasige schema's met 6 opeenvolgende injecties. Betreffende de gebruikte corticosteroïdpreparaten werden triamcinolone hexacetonide, triamcinolone acetonide, betamethasone, methylprednisolone en dexamethason aangewend.

VAS (Visuele Analoge Schaal), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) en KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) werden het vaakst gehanteerd als uitkomstmaat. Overige gebruikte uitkomstvariabelen die overwegend focussen op klinisch relevante respons en levenskwaliteit waren de SF-36 (Short Form Health Survey), OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology – Osteoarthritis Research Society International), BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form), Lequesne Index, Lysholm score, KSS (Knee Society Score) en EuroQol-5D. De schouderfunctie werd beoordeeld met de Constant-Murley en SPADI (Shoulder Pain and Disability Index) score. Een korte toelichting bij de uitkomstvariabelen is terug te vinden in de legende bij Tabel II en III (addendum).

Dertien studies rapporteerden voldoende statistische power en maakten gebruik van het 'intention-to-treat' principe bij het analyseren van de resultaten. Zeven studies verklaarden sponsoring te ontvangen van farmaceutische bedrijven. Twee studies vermeldden geen gegevens over mogelijke belangenvermenging.

Resultaten

Hyaluronzuur (HA) versus Corticosteroïd (CS)

Tweeëntwintig studies onderzochten het klinische effect van intra-articulaire infiltraties met hyaluronzuur ten opzichte van corticosteroïden voor de behandeling van artrose in de knie, heup of schouder. Globaal kon men aantonen dat corticosteroïden een kortdurend effect hadden met bereiken van snelle en significante pijnreductie van 1 tot 12 weken. Het effect van hyaluronzuurinfiltraties kwam trager op gang vanaf 6 weken, kende een gradueler verloop en hield langer aan tot 26 weken. Het piekeffect van CS werd geschat op 6 weken en van HA op 12 weken. Niettemin rapporteerden 8 studies geen significant verschil tussen de werking van HA en CS waardoor zij bovenstaande bevindingen niet ondersteunden.

Tabel 2 geeft een overzicht van de studies waarin CS op korte termijn en HA op lange termijn superioriteit tonen betreffende infiltraties in het kniegewricht. De volgende paragrafen lichten de bevindingen van deze studies nader toe.

Bisicchia et al. (14) rapporteerden superioriteit van HA t.o.v CS voor de WOMAC-score en SF-36 op 6, 12 en 26 weken. De VAS-score toonde superioriteit van HA op 12 en 26 weken met een duidelijk verschil in piekeffect van CS op 6 weken en HA op 12 weken. Alle scores keerden terug naar baseline op 52 weken. Hyaluronzuur had een sterker effect op pijn en functie bij een lage WOMAC-score (< 40 ptn) en lage VAS-score (3-6 ptn) voor infiltratie.
Caborn et al. (15) toonden superioriteit van CS voor WOMAC-score op week 1 en 2 en van HA voor WOMAC/VAS-score op week 12 en 26. Het piekeffect voor HA werd bereikt op 12 weken en was groter dan dat voor CS. De effectgroottes bleven weliswaar klein tot matig met een waarde van 0,4 op 12 weken en 0,3 op 26 weken.
Davalillo et al.(16) beweerden een superieur effect van CS op de VAS-score op 3 maanden terwijl de HA-groep beter was op 6,9 en 12 maanden. De WOMAC-score was op elk meetpunt beter in de HA-groep. De verschillen waren pas klinisch relevant vanaf 6 maanden ten voordele van de HA-groep. De auteurs gaven wel toe dat bij aanvang de VAS-score reeds hoger was in de CS-groep, terwijl de WOMAC-score hoger lag in de HA groep.
Frizziero en Ronchetti (17) vonden een gelijkaardig patroon ondanks inclusie van secundaire artrose met superioriteit van CS op dag 35 en een niet-significante trend ten voordele van HA op dag 180 betreffende VAS-score. Beide behandelingen verbeterden actieve bewegingsrange en lieten ochtendstijfheid en dagelijks gebruik van analgetica verdwijnen.
Khan et al. (18) bevestigden het verwachte patroon met superieure VAS- en WOMAC-score in de CS-groep op 2 weken en in de HA-groep op 6 en 12 weken.
Leighton et al. (19) konden superioriteit van HA aantonen op 26 weken betreffende de WOMAC-pijn score. Maximale pijnreductie vond in deze groep al plaats na 6 weken. De WOMAC-responsratio was dan weer gelijkaardig in beide groepen, al had deze wel een dalende trend tussen 18 en 26 weken voor de CS-groep. De OMERACT-OARSI-responsratio was hoger in de CS-groep op 6 weken en in de HA-groep op 26 weken. Bij een herhaling van de HA-injectie na 26 weken vond men een betere WOMAC-responsratio op 39 en 52 weken ten opzichte van 26 weken.

De steekproef van Marandi en Chandan (9) die uitsluitend K&L-graad I en II includeerde, vond een gelijkaardig patroon met superioriteit van HA t.o.v. CS na 3, 6 en 12 maanden. Superioriteit van HA werd bevestigd op 12 en 24 weken voor KSS-pijn/functie- en VAS-score door Vaishya et al.(20). KSS-pijn score was reeds op 4 weken beter in de HA-groep. Significantie t.o.v. baseline was aanwezig tot en met het einde van de studie op 6 maanden. Tascioglu et al. (21) toonden superioriteit van HA t.o.v. CS 3 maanden na infiltratie voor Lequesne Index en VAS-score in rust, bij steunname en tijdens wandelen. Significante verschillen t.o.v. baseline werden enkel bereikt na 1 en 3 maanden, maar niet meer na 6 maanden.

Tabel 2: Overzicht van studies die CS op korte termijn en HA op lange termijn superieur vonden bij knie-infiltraties.

Studie (+ aantal deelnemers)	Intragroepvergelijking	Intergroepvergelijking
Bisicchia et al. (2016) n = 150	VAS/WOMAC: 6W-26W: HA en CS S 52W: HA en CS NS SF-36: 6W/12W: HA en CS S 26W: HA S, CS NS 52W: HA en CS NS	VAS: 6W: HA = CS 12W/26W: HA > CS 52W: HA = CS WOMAC/SF-36: 6W -26W: HA > CS 52W: HA = CS
Caborn et al. (2004) n = 216	WOMAC (A1): 1W-26W: HA en CS S VAS: 12W/26W: HA en CS S	VAS: 12W/26W: HA > CS WOMAC (A1): 1W/2W: CS > HA 4W:CS = HA 12W/26W:: HA > CS WOMAC (tot. en domein C): 12W/26W::HA > CS
Davalillo et al. (2015) n = 195		VAS: 3M: CS > HA 6M/9M/12M: HA > CS WOMAC: 3M/6M/9M/12M: HA > CS
Frizziero en Ronchetti (2002) n = 99		VAS: D35: CS > HA D180: HA > CS (trend)
Khan et al. (2023) n = 88		VAS/WOMAC: 2W: CS > HA 6W/12W: HA > CS
Leighton et al. (2014) n = 442		WOMAC (responder) 6W-26W: HA = CS 39W: HA > CS WOMAC (pijn): 26W: HA > CS OMERACT-OARSI: 6W: CS > HA 26W: HA > CS
Marandi en Chandan (2023) n = 100		VAS/WOMAC: 3M-12M: HA > CS

Vaishya et al. (2017) n = 82	VAS/KSS: 24W: HA en CS S	VAS: 4W: HA = CS 12W/24W: HA > CS KSS (pijn): 4W-24W: HA > CS KSS (functie): 4W: HA = CS 12W/24W: HA > CS
Tascioglu et al. (2003) n = 60	VAS: 1M/3M HA en CS S 6M: HA en CS NS (uitz. HA S bij VAS wandelen) Lequesne: 1M/3M: HA en CS S 6M: HA en CS NS ROM (actieve knieflexie): 1M/3M: HA S, CS NS 6M: HA en CS NS	VAS/Lequesne: 3M: HA > CS ROM (actieve knieflexie): 1M-6M: HA = CS

*S: Significant t.o.v baseline; **NS: Niet Significant t.o.v. baseline

Tabel 3 geeft een overzicht van de studies die geen superioriteit van HA op lange termijn aantonen betreffende infiltraties in het kniegewricht. De volgende paragrafen lichten de bevindingen van deze studies nader toe.

Askari et al. (22) toonden een superieur effect van CS t.o.v. HA op de VAS-score 4 weken na infiltratie. Er kon nooit superioriteit van HA aangetoond worden, mogelijks te wijten aan de korte studieduur van 3 maanden. Men stelde wel vast dat de VAS-score in de CS-groep terugkeerde naar baseline op 12 weken terwijl de HA-groep nog significantie vertoonde t.o.v baseline op deze termijn. Beide groepen vertoonden nooit significante verbetering van de WOMAC-score, behalve op het functiedomein. De KOOS-pijn score verbeterde evenees niet significant in beide groepen terwijl dit wel het geval was voor het symptoom- en ADL-domein. De studies van Leopold et al. (23) en Siddharth et al. (24) vonden ook geen verschil tussen HA en CS en hadden moeite om een significant effect t.o.v. baseline aan te tonen voor KSS (HA/CS) en VAS (CS); de WOMAC-score verbeterde wel significant in beide groepen. Men vond hier een duidelijke impact van gender op de resultaten waarbij vrouwen slechts op 1/6 domeinen en mannen op 5/6 domeinen van de WOMAC score verbeterden. Dit effect was onafhankelijk van leeftijd of ziekteprogressie.
Tammachote et al. (25) vonden eveneens enkel een kortdurend superieur effect van CS t.o.v. HA 24u tot 1 week post-infiltratie voor VAS-score en 2 weken post-infiltratie voor WOMAC-score. Beide behandelingen waren significant beter t.o.v. baseline na 6 maanden en volgden een gelijkaardig pijnreducerend patroon met opvallend snelle pijnreductie. De grote steekproef van Housman et al. (26) kon opnieuw geen verschil tussen beide behandelingen aantonen ondanks significante verbetering van de pijn- en functie-scores t.o.v. baseline in beide groepen van 4 tot 26 weken. Het gebruik van rescue-medicatie lag hier duidelijk hoger in de HA groep die 2 infiltraties kreeg.

De kleine steekproeven van Skwara et al. (27) en Shimizu et al. (28) konden eveneens geen verschil aantonen tussen beide behandelmethodes over een studieduur van respectievelijk 3 en 6 maanden doch wel significantie t.o.v. baseline voor VAS-score. De hypothese dat het behandeleffect van CS korter is dan van HA kon in bovenstaande studies dus niet bevestigd worden.

Een recente cohortstudie van Mont et al. (29) van 4 maanden leverde tegenstrijdige resultaten op met betrekking tot het hierboven beschreven patroon. Een triamcinolone extended release preparaat werd hier superieur bevonden t.o.v. klassieke corticosteroïden en hyaluronzuur op vlak van pijn- en functie-scores BPI-SF en KOOS JR. Hyaluronzuurpreparaten toonden zelfs geen significant effect t.o.v. baseline voor de BPI-SF score. Dit kon mogelijks verklaard worden door de ondervertegenwoordiging van lagere K&L gradaties en de korte studieduur.

Tabel 3: Overzicht van studies die HA op lange termijn niet superieur vonden bij knie-infiltraties.

Studie (+ aantal deelnemers)	Intragroepvergelijking	Intergroepvergelijking
Askari et al. (2016) n = 140	VAS: 4W/8W: HA en CS S 12W: HA S, CS NS WOMAC: 12W: HA en CS NS (behalve voor functie HA en CS S) KOOS: 12W: HA en CS S (symptomen en ADL); HA en CS NS (voor pijn)	VAS: 4W: CS > HA 8W/12W: HA= CS WOMAC/KOOS: 12W: HA = CS
Leopold et al. (2003) n = 100	VAS: 6M: HA S, CS NS WOMAC: 6M: HA en CS S KSS: 6M: HA en CS NS	WOMAC/KSS/VAS: 3M/6M: HA = CS
Siddharth et al. (2017) n = 150	VAS: 6M: HA S, CS NS WOMAC: 6M: HA en CS S	VAS/WOMAC: 3M/6M: HA = CS
Tammachote et al. (2016) n = 99	VAS/WOMAC/ROM (knieflexie): 6M: HA en CS S	VAS: 24U-1W: CS > HA 2W-6M: HA = CS WOMAC: 2W: CS > HA 1M-6M: HA = CS ROM (knieflexie): 2W-6M: HA = CS
Housman et al. (2014) n = 391	WOMAC (A1): 26W: HA, 2HA en CS S	WOMAC/OMERACT-OARSI/PTGA/COGA: 4W-26W: HA = 2HA.= CS

Skwara et al. (2009) n = 50	VAS: 12W: HA S Lequesne: 12W: HA en CS S KSS: 12W: HA en CS S (niet voor KSS functie) SF-36: 12W: HA NS, CS S	VAS/Lequesne/KSS/SF-36: 12W: HA = CS
Shimizu et al. (2010) n = 51	VAS: 5W/6M: HA en CS S	VAS: 5W/6M: HA = CS
Mont et al. (2024) n = 480		BPI-SF: 4M: TA-ER > CS KOOS JR: 4M: TA-ER > CS/HA 4M: CS > HA

Betreffende de behandeling van heupartrose (*Tabel 4*) vonden Aksoy et al.(30) een superieur effect van CS op 3 maanden en van HA op 6 maanden. Het effect van beide behandelingen was niet langer significant na 12 maanden. Echter, wanneer men de verbetering van de WOMAC-score t.o.v. baseline vergeleek in plaats van de absolute meetwaarden kon er geen intergroepverschil meer worden aangetoond. Qvistgaard et al. (31) konden geen verschil tussen HA en CS aantonen voor de primaire uitkomstmaat (VAS bij wandelen) en stelden vast dat HA niet superieur was aan placebo voor de gehele studieduur van 3 maanden. CS verloor zijn behandeleffect na 3 maanden en was voor de secundaire uitkomstvariabelen (VAS in rust, Lequesne en WOMAC) eveneens niet superieur aan placebo of significant t.o.v. baseline. De K&L graad, aanwezigheid van hydrops of leeftijd hadden geen impact op de resultaten. De auteur meldde wel onvoldoende statistische power om effectgrootte te kunnen aantonen.

Tabel 4: Overzicht van studies betreffende het heupgewricht

HEUP		
Studie (+ aantal deelnemers)	Intragroepvergelijking	Intergroepvergelijking
Aksoy et al. (2022) n = 95	WOMAC: 3M/6M: HA en CS S 12M: HA en CS NS	WOMAC: 3M: CS > HA 6M: HA > CS 12M: HA = CS
Qvistgaard et al. (2006) n = 101	VAS (pijn bij wandelen): 14D/28D/90D: HA en CS S, placebo NS VAS (rust), Lequesne, WOMAC: 14D/28D/90D: HA, CS en placebo NS	VAS (pijn bij wandelen): 14D/28D: CS > placebo – HA = CS – HA = placebo 90D: CS = placebo = HA VAS (rust), Lequesne, WOMAC: 14D/28D/90D: CS = placebo = HA

Betreffende de behandeling van schouderartrose (*Tabel 5*) vonden Di Giacomo et al. (32) een superieur effect van HA t.o.v. CS vanaf 6 maanden op vlak van pijn/functie-scores en schouderabductie. Het grootste behandeleffect werd bereikt na 3 maanden in beide groepen. De impact van scapulamorfologie werd niet in acht genomen bij bepaling van de bewegingsrange en concomitante bicepspeesinflammatie kon rapportering van pijnklachten beïnvloeden.
De retrospectieve cohortstudie van Merolla et al. (33) kon enkel een significant behandeleffect aantonen na 1 maand in de CS groep, terwijl de HA groep op 1, 3 en 6 maanden verbetering van pijn meldde. ROM was in beide groepen significant verbeterd op alle meetpunten, terwijl kracht enkel na 1 maand toenam. Behandeleffect bleek onafhankelijk van leeftijd, geslacht en pijnklachten bij aanvang van de studie maar afhankelijk van de mate van radiografisch vastgestelde gewrichtsschade en aanwezigheid van rotatorcuffrupturen.
Tortato et al.(34) zagen een graduele verbetering voor de HA groep met VAS-respons score van 71% op 6 maanden. De CS-groep toonde in lijn met de bevindingen van andere studies een snellere verbetering na 1 week en 1 maand met VAS-respons score van 82% na 1 week, 76% na 1 maand en slechts 32% na 6 maanden. Hoe milder de graad van gewrichtsschade en pijn; hoe beter het behandeleffect.

Tabel 5: Overzicht van studies betreffende het schoudergewricht

SCHOUDER		
Studie (+ aantal deelnemers)	Intragroepvergelijking	Intergroepvergelijking
Di Giacomo et al.(2023) n = 80	VAS/Constant-Murley/EuroQoL-5D: 3M/6M: HA en CS S ROM (abductie): 3M: HA en CS S 6M: HA S, CS NS ROM (endo/exorotatie): 3M: HA en CS S 6M: HA en CS NS	VAS/Constant-Murley/EuroQoL-5D: 3M: HA = CS 6M: HA > CS ROM (abductie): 3M: HA = CS 6M: HA > CS ROM (endo/exorotatie): 3M: HA = CS 6M: HA > CS
Merolla et al. (2011) n = 84	VAS: 1M: HA en CS S 3M/6M: HA S, CS NS SPADI: 1M: HA en CS S 3M: HA S, CS NS 6M: HA S (uitz. disability), CS NS Constant-Murley: 1M: HA en CS S 3M/6M: HA en CS NS	
Tortato et al. (2022) n = 70	VAS: 1W: HA NS, CS S 1M: HA en CS S 3M/6M: HA en CS NS Constant-Murley: HA: graduele verbetering 1W: CS S UCLA/SPADI: HA: graduele verbtering 1M: CS S	

Hyaluronzuur (HA) versus Hyaluronzuur + Cortiscosteroïd (HA+CS)

Zes studies onderzochten het klinisch effect van de combinatie van hyaluronzuur met corticosteroïden (HA + CS) in vergelijking met hyaluronzuur (HA) alleen, als intra-articulaire behandeling voor knieartrose. De resultaten worden weergegeven in *Tabel* 6. Globaal kon men aantonen dat pijnscores sneller en tot een lager niveau daalden wanneer CS werden toegevoegd aan HA.

De Campos et al. (35) rapporteerden een voordeel van HA + CS ten opzichte van HA één week na infiltratie, waarbij de VAS- en WOMAC-scores sneller en sterker daalden in de combinatiegroep. Hangody et al. (36) bevestigden dit en toonden zelfs aan dat het superieur effect van HA + CS tot en met 3 weken post-infiltratie aanwezig was voor zowel de WOMAC-pijn/functie score en OMERACT-OARSI respons met respectievelijk 58% en 67% verbetering van de de WOMAC-pijn score op week 1 en 3.

Wang Shan-Zeng et al.(37) bevestigden eveneens het snelle effect van de toevoeging van corticosteroïden, met superieure resultaten voor HA + CS op 1 week, 1 maand en 3 maanden. Na 6 maanden verdwenen de significante verschillen ten opzichte van HA alleen en keerden VAS- en WOMAC-scores terug naar baseline voor beide behandelingen. Eenzelfde patroon werd gezien bij de kleine steekproef van Oztürk et al. (38), doch deze beweerden dat de superieure pijnverlichting door HA + CS zelfs tot 6 maanden na infiltraties zichtbaar was, vermoedelijk tengevolge van het meerfasig injectieschema met een herhaling van de combinatie-infiltratie op week 24. Deze studie kon enkel een significant effect van HA t.o.v. baseline aantonen op 2 maand voor de WOMAC-pijnscore terwijl de HA + CS groep significante verbetering van deze score toonde op 1 en 6 maanden. De VAS-score was zelfs de eerste 7 maanden significant beter t.o.v baseline voor deze groep.

Wang Chun-Ping et al. (39) rapporteerden een voordeel van HA + CS t.o.v.HA voor WOMAC-pijnscore op 3 en 6 maanden, WOMAC-stijfheid op 6 maanden, WOMAC-functie op 1 week en 1 maand en KOOS-functie op 1 maand na infiltratie. Dit leek tegenstrijdig met de vaststelling dat HA superieur was aan HA + CS voor de KOOS-pijn score op 1 maand post-infiltratie. De auteur vermeldde dat kortetermijneffecten van cumulatieve corticosteroïdtoediening mogelijks vertraagd waren gezien de werkzame dosis pas vanaf de 3de injectie bereikt werd. Dit kon verklaren waarom pas vanaf drie maanden na injectie een statistisch significante pijnreductie werd waargenomen. Ondanks adequate pijnreductie op lange termijn moest men hier wel vaststellen dat dit dus onvoldoende impact had op ADL, sportparticipatie en levenskwaliteit. Deze studie kon enkel beterschap t.o.v. baseline aantonen voor de HA-groep op 6 maanden voor WOMAC-pijnscore, op 1 maand voor KOOS-pijn/ADL en op 1 en 3 maanden voor snelwandelen. De HA + CS groep was significant beter t.o.v baseline op 3 en 6 maanden voor WOMAC-pijnscore en op 1 week, 1 maand en 3 maanden voor snelwandelen.

Een subgroepanalyse door Campos et al. (40) bij patiënten met graad IV artrose op de wachtlijst voor prothesechirurgie toonde geen verschil tussen HA en HA + CS op 1, 3 en 6 maanden. Beide groepen verbeterden tot 1 maand na infiltratie, waarna het effect stabiliseerde of slechts licht toenam tot 3 maanden. Op 6 maanden keerden de Lysholm- en KSS-scores terug naar baselinewaarden.

Tabel 6: Overzicht van studies die HA vergelijken met HA+CS

Studie (+ aantal deelnemers)	Intragroepvergelijking	Intergroepvergelijking
De Campos et al. (2013) n = 104	VAS; 1W-24W: HA en HA+CS S WOMAC: 1W: HA NS, HA+CS S 4W-24W: HA en HA+CS S Lequesne: 4W: HA NS, HA+CS S 4W/12W: HA en HA+CS S 24W: HA S, HA+CS NS	VAS/WOMAC: 1W: HA+CS > HA 4W-24W: HA = HA+CS Lequesne: 1W-24W: HA = HA+CS
Hangody et al. (2018) n = 368		WOMAC (pijn/functie) HA+CS > placebo (uitz. 6W bij pijn) 1W/3W: HA+CS > HA 6W-26W: HA = HA+CS EGA: 1W-26W: HA+CS > placebo 1W: HA+CS > HA 3W-26W: HA.= HA+CS PGA: 1W-26W: HA+CS > placebo 3W: HA+CS > HA 1W/6W-26W: HA = HA+CS OMERACT-OARSI: HA+CS > placebo (uitz. 3W) 1W/3W: HA+CS > HA 6W-26W: HA = HA+CS
Wang Shan-Zeng et al. (2018) n = 120	VAS/WOMAC: 1W-3M: HA en HA+CS S 6M: HA en HA+CS NS	VAS/WOMAC: 1W-3M: HA+CS > HA 6M: HA = HA+CS
Oztürk et al. (2006) n = 40	VAS: 1M-7M: HA+CS S 1M-6M: HA S WOMAC (pijn): 1M: HA NS, HA+CS S 2M: HA S, HA+CS NS 6M: HA NS, HA+CS S 7M-12M: HA en HA+CS NS WOMAC (stijfheid): 1M-12M: HA en HA+CS NS WOMAC (functie, TOT.): HA en HA+CS S	VAS/WOMAC (pijn): HA+CS > HA (globaal over 12m) WOMAC (stijfheid, functie, TOT.): 1M-12M: HA = HA+CS

Wang Chun-Ping et al. (2022) n = 57	WOMAC (pijn): 1M: HA NS 3M: HA NS, HA+CS S 6M: HA en HA+CS S WOMAC (stijfheid/functie): 1W-6M: HA en HA+CS NS KOOS (pijn): 1M: HA S 3M/6M: HA en HA+CS NS KOOS (functie): 1M: HA S bij ADL 3M/6M: HA en HA+CS NS Snelwandelen: 1W: HA NS, HA+CS S 1M/3M: HA en HA+CS S 6M: HA en HA+CS NS	WOMAC (pijn): 1M: HA = HA+CS 3M/6M: HA+CS > HA WOMAC (stijfheid): 1W-3W; HA = HA+CS 6M: HA+CS > HA WOMAC (functie): 1W/1M: HA+CS > HA 3M/6M: HA = HA+CS KOOS (pijn/fucntie): 1M: HA > HA+CS 1W/3M/6M: HA = HA+CS Snelwandelen: 1W-6M: HA = HA+CS
Campos et al. (2017) n = 111	KSS (tot.+ functie en Lysholm): M0-M1: HA en HA+CS en CS S M0-M3: HA en HA+CS en CS S KSS (tot.): M1-M3: HA en HA+CS en CS S (dalend) M3-M6: CS en HA+CS S, HA NS (dalend) M0-M6: HA, HA+CS, CS NS KSS (functie): M1-M3: HA en HA+CS S, CS NS (dalend) M3-M6: CS en HA+CS S, HA NS (dalend) M0-M6: CS S), HA en HA+CS NS Lysholm: M1-M3: HA, HA+CS en CS NS M3-M6: HA, HA+CS en CS S (dalend) M0-M6: HA en CS S,, HA+CS NS	KSS (tot. + functie) en Lysholm: 1M-6M: HA = HA+CS = CS

DISCUSSIE

Interpretatie van de resultaten

We moeten vaststellen dat de resultaten van de geïncludeerde studies een aanzienlijke mate van heterogeniteit vertonen, hetgeen de interpretatie en vergelijking van de bevindingen bemoeilijkt.

We kunnen stellen dat het merendeel van de studies aantoonde dat beide behandelingen effectief leken in het bereiken van pijncontrole en functieverbetering maar dat er duidelijke verschillen waren betreffende het moment van maximale effectiviteit en werkingsduur.
Veertien studies gaven aan dat corticosteroïden zorgen voor een snelle pijnverlichting, maar dat hun behandeleffect beperkt blijft tot 3 maanden. Deze studies beweerden evenzeer dat hyaluronzuur pas vanaf 6 weken een significant pijnreducerend effect vertoont, maar dat dit effect tot 26 weken kan aanhouden. Het acute ontstekingsremmende effect van corticosteroïden via pro-inflammatoire eiwitten (TNF, interleukine 1-6) draagt bij aan zijn snelle werking. Hyaluronzuur heeft een trage werking maar kent een langdurig effect op de mechanische viscositeit. Deze eigenschap stimuleert de endogene secretie van HA en heeft bovendien een ontstekingsremmend effect op de afgifte van inflammatoire mediatoren, zoals MMP-1/13 (39).
Acht studies toonden geen verschil tussen beide preparaten. Dit was te wijten aan onvoldoende effect van HA enerzijds maar ook aan een verlengd effect van CS anderzijds.
Symptoomverlichting werd sneller bekomen wanneer corticosteroïden werden toegevoegd aan intra-articulaire viscosupplementatie. Desondanks hadden meerdere studies moeite om een significant effect t.o.v. baseline voor één of beide behandelingen aan te tonen en zagen we een effectgrootte die als mild tot matig werd gecategoriseerd.

De follow-up duur van de geïncludeerde studies was meestal beperkt tot 3 of 6 maanden. Dit kwam overeen met de verwachte werkingsduur van de behandeling. Er is consensus dat herhaling van de behandeling aangewezen kan zijn maar voorlopig zijn er onvoldoende studies die repetitieve infiltratie-trajecten op lange termijn opvolgen. Zo beweert men dat HA-infiltraties 3-6 maandelijks herhaald kunnen worden maar het is voorlopig onduidelijk hoeveel winst op gebied van pijn en functie hiermee op lange termijn kan geboekt worden en wanneer patiënten hun heil terug in andere behandelopties moeten zoeken (39).

Drie studies gaven aan dat patiënten met een mildere graad van pijn/functiebeperking en artrose meer voordeel halen uit HA-infiltraties. Twee studies rapporteerden dat de effectiviteit van de behandeling bij vrouwen aanzienlijk lager was dan bij mannen, onafhankelijk van verschillen in leeftijd of ziekte-ernst. Het is voorlopig onduidelijk of deze bevinding daadwerkelijk een biologisch verschil weerspiegelt, dan wel resultaat is van genderbias in de uitkomstbeoordeling (23).
Housman et al. (26) stelden dat de aanwezigheid en mate van inflammatie impact zou hebben op de klinische effectiviteit van corticosteroïdinfiltraties. Hyaluronzuur zou minder in staat zijn om synovitistekenen en bijhorende symptomatologie te onderdrukken.

Beide infiltraties worden als veilig beschouwd (41), al blijft er controverse over de mate waarin corticosteroiden bijdragen aan versneld kraakbeenverlies. Wang Chun-ping et al. (39) suggereerden de grens van 3-4 injecties van 40mg triamcinolone hexatonide per jaar niet te overschrijden om chrondrotoxiciteit te vermijden. Door gecombineerde toediening met HA kan men het aantal CS-injecties per jaar reduceren zonder lang te moeten wachten op het initiële pijnreducerend effect.

Beperkingen en uitdagingen binnen dit onderzoeksdomein

We haalden reeds aan dat de resultaten van de geïncludeerde studies met de nodige voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd.

Er is belangrijke heterogeniteit van de gebruikte hyaluronzuur- en cortisonepreparaten. Het moleculair gewicht en de structuur van hyaluronzuur heeft mogelijk invloed op de werkingsduur. Men tracht preparaten te ontwikkelen die een lange halfwaardetijd hebben en vlot diffunderen naar de extracellulaire kraakbeenmatrix (42, 43). Altman et al. (44) gaven aan dat, ondanks grote overeenkomsten tussen de preparaten, deze toch niet als één homogene groep mogen worden beschouwd. Daarnaast worden ook verscheidene behandelprotocollen gehanteerd. De toedieningsschema's zijn doorgaans productgebonden en variëren van een éénmalige injectie tot een meerfasig schema van drie injecties met wekelijkse toediening. Variaties zijn mogelijk doch het is voorlopig onduidelijk welke impact dit heeft op het klinisch effect. Het verlengde effect van CS in bepaalde studies kan mogelijk verband houden met het gebruikte doseerschema of met het toedienen van preparaten met verlengde afgifte (26).

Merolla et al. (33) gaven aan dat het correct infiltreren van de intra-articulaire ruimte geen evidentie is. Meestal wordt geen echografische begeleiding gebruikt bij het plaatsen van de naald. Indien de medicatie extra-articulair terechtkomt, kan het klinisch effect vanzelfsprekend niet beoordeeld worden.

Voorts is er sprake van grote spreiding van de variabelen, dit geldt zowel voor de leeftijd van de deelnemers als voor de uitkomstvariabelen, hetgeen de detectie van verschil of effect bemoeilijkt. De uitkomstvariabelen zijn allen subjectief en hoewel de gebruikte pijn- en functiescores gevalideerde instrumenten zijn, kan dit de betrouwbaarheid ervan in het gedrang kan brengen (45).

Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is behoorlijk maar er zijn een aantal elementen die onze aandacht vereisen.
Vooreerst worden studies vaak gesponsord door farmaceutische bedrijven die hun product willen promoten. Het merendeel van de studies vermeldt geen toezicht op gebruik van analgetica. Hoewel bij inclusie van deelnemers vaak een wash-out periode voor NSAID 's wordt geëist, is het gebruik ervan tijdens de studies meestal niet verboden. Dit gegeven brengt ook risico op rekruteringsbias met zich mee gezien patiënten die het analgeticagebruik niet kunnen onderbreken automatisch worden uitgesloten van de studie. Het kan bovendien aanleiding geven tot verhoogde drop-out. De Campos et al. (35) vonden dat concomitante behandelingen niet zouden moeten worden uitgesloten tijdens de studie gezien net de combinatie van verscheidene behandelingen kan leiden tot adequate pijncontrole en toegenomen functioneringsniveau.
De grote loss-to-follow-up in een aantal studies wordt niet verklaard. Sommige deelnemers verlaten de studies omwille van onvoldoende behandeleffect maar worden niet meegenomen in de resultatenanalyse wat tot grote vertekening van de bevindingen kan leiden.

De meeste studies proberen louter statistische significantie aan te tonen maar dit wil niet zeggen dat het gevonden effect klinisch relevant is. Sommigen proberen met de vermelding van responder-percentages aan deze tekortkoming tegemoet te komen. Het zou een meerwaarde voor dit onderzoeksdomein zijn als men duidelijk aangeeft of de MCID (Minimal Clinically Import Difference) bereikt werd en bij hoeveel procent van de patiënten (Davallilo et al.). We spreken dan bijvoorbeeld over een verschil van minstens 1-2 punten op de VAS-schaal of 9-12 punten op de totale WOMAC-score. Helaas is er geen consensus over deze waarden (46). Daarenboven gaven enkele studies toe over onvoldoende statistische power te beschikken om relevante verschillen aan te tonen. Bovendien zou de vermelding van effectgroottes de impact van de gevonden resultaten duidelijker maken.

Verder wil ik nog opmerken dat weinig Westerse landen deelnamen aan deze studies. De impact van culturele verschillen inzake pijnbeleving zou hier dus een rol kunnen spelen. Verwachtingen en overtuigingen rondom behandelingen worden namelijk ook bepaald door culturele achtergrond. De intensiteit van het placebo-effect kan hiervan afhankelijk zijn. Hangody et al. (36) toonden bijvoorbeeld een verbetering van WOMAC pijnscore en OMERACT-OARSI-responsindex van respectievelijk 56% en 84% na 26 weken in de placebo-groep.
We moeten tevens vaststellen dat het ontbreken van een placebo-groep in de meeste studies de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Men geeft aan dat het ethisch onverantwoord is om hiervan gebruik te maken gezien het afzonderlijk effect van beide producten voldoende zou zijn aangetoond, al spreken bepaalde meta-analyses dit tegen (14, 47).

Limitaties

Deze review kent enkele beperkingen waaronder het uitsluiten van objectieve uitkomstvariabelen om het effect van de behandelingen te vergelijken. Recente studies trachten meer gebruik te maken van objectieve structurele uitkomstmaten gezien de graad van artrose in belangrijke mate bepaalt of men überhaupt in aanmerking komt voor prothesechirugie. Er is echter tot op heden een gebrek aan objectieve beoordelingscriteria. Er is grote progressie op vlak van beeldvorming en 3D-weergave van cumulatieve kraakbeenschade maar voorlopig zijn deze uitkomstmaten onvoldoende betrouwbaar en is de klinische relevantie ervan moeilijk te bepalen. Hoewel het remmen van structurele ziekteprogressie veel aandacht krijgt in de huidige zoektocht naar behandelmethodes voor artrose mogen we vooral niet vergeten dat er een duidelijk gebrek is aan correlatie tussen de mate van structurele gewrichtsschade en het beleven van pijn of functiebeperking (48). In deze studie legden we dan ook de nadruk op pijnbeleving, functioneringsniveau en levenskwaliteit aangezien dit in de klinische praktijk toch het belangrijkste behandeldoel is.
Daarnaast werd enkel gefocust op behandelopties die makkelijk uitvoerbaar zijn in de eerstelijnsgeneeskunde. Een vervolgstudie zou moeten bepalen of en wanneer verwijzing naar 2de lijn- behandelopties, zoals stamceltherapie of PRP, moet overwogen worden en of deze voor meer langdurige pijnverlichting zouden kunnen zorgen.

Aanbevelingen voor toekomstige studies

Het gebruik van hyaluronzuur werd geïnitialiseerd door de bevinding dat er duidelijk minder HA aanwezig was in artrotische gewrichten dan bij gezonde controles. Er is echter nog geen duidelijkheid omtrent de vraag wanneer de hoeveelheid HA in het synoviaal vocht of de extracellulaire matrix te laag is. Toekomstige studies zouden het 'preventieve' effect van de aanwezigheid van meer hyaluronzuur in het gewricht kunnen onderzoeken, al impliceert dit een lange follow-up duur wat praktische problemen met zich mee brengt. K&L graad I wordt amper geïncludeerd in de besproken studies. Dit heeft uiteraard vooral te maken met het feit dat de kans op symptomen of functiebeperking bij deze groep lager ligt en dat evolutie van de ziekte naar hogere gradaties weinig voorspelbaar lijkt. Een doelgroep voor deze type studies zou een sterk genetisch belaste populatie kunnen zijn. Het heeft uiteindelijk allemaal te maken met de bepaling van de 'window-of-opportunity' waarop het gewricht de grootste meerwaarde heeft van toegenomen aanbod van hyaluronzuur.

Het zou een meerwaarde zijn als toekomstige studies meer duidelijkheid kunnen bieden over predictoren voor patiënt-gerelateerde uitkomsten om de grote heterogeniteit in de huidige bevindingen te helpen verklaren. Dit zou een vooruitgang betekenen in het landschap van geïndividualiseerde patiëntenzorg en meer duidelijkheid brengen omtrent het te verwachten behandeleffect.

Wanneer we de behandelmodaliteiten belicht in deze review in het globale zorgpad voor artrose kaderen, dienen we aan te geven dat intra-articulaire therapie louter mag gebruikt worden om oefentherapie te faciliteren in de actieve populatie en pijncontrole te bewerkstelligen bij de sedentaire populatie waar omwille van co-morbiditeiten functionele winst minder realistisch is (10, 11, 12, 13). Het zou een meerwaarde zijn om hiermee rekening te houden bij inclusie van de doelgroepen in toekomstige studies.

CONCLUSIE

De discrepante resultaten van de geïncludeerde studies in deze review verhinderen het formuleren van een eenduidige conclusie. Over het algemeen zorgen corticosteroïden voor een snelle maar kortdurende pijnreductie. Hylaronzuur heeft een duurzamer effect met een traag, gradueel verloop van zijn werkzaamheid en behandelrespons tot gemiddeld 26 weken. Door gecombineerde toediening van CS en HA kan men het aantal CS-injecties per jaar wel reduceren zonder lang te moeten wachten op het initiële pijnreducerend effect.
Desondanks tonen een aantal studies geen verschil tussen beide behandelopties en ontbreekt soms een significant pijnreducerend effect ten opzichte van de pre-infiltratieve status.

Gezien een eenduidige definitie van een goede 'responder' op de beschouwde behandelingen ontbreekt, blijft de klinische relevantie van deze resultaten onduidelijk. De gecompliceerde en onvolledig begrepen pathofysiologie van het ontstaan van artrose in combinatie met het unieke karakter van kraakbeenweefsel bemoeilijken op dit moment het ontwikkelen van een duurzame behandeling met langdurig effect. Voorlopig ontbreken grote gerandomiseerde studies over nieuwe therapeutische opties zoals PRP, stamceltherapie en gentherapie. Het zou interessant zijn om de effecten van deze tweedelijnsbehandelingen te vergelijken met de eerstelijnsbehandelingen die in deze review werden besproken om doorverwijscriteria voor de huisarts te bepalen.

Belangenconflict

De auteur verklaart dat er geen sprake is van belangenvermenging. Deze review ontving geen externe financiering.

REFERENTIES

1. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Aug;23(8):1233-41.
2. Langworthy M, Dasa V, Spitzer AI. Knee osteoarthritis: disease burden, available treatments, and emerging options. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2024 Sep 15;16.
3. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. Caspian J Intern Med. 2011 Spring;2(2):205-12.
4. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. Int J Mol Sci. 2021 Mar 5;22(5):2619.
5. Rozental TD, Sculco TP. Intra-articular corticosteroids: an updated overview. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2000 Jan;29(1):18-23.
6. Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. Clin Rheumatol. 2014 Dec;33(12):1695-706.
7. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2).
8. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. Clin Exp Rheumatol. 1994 Jan-Feb;12(1):75-82.
9. Marandi P, Chandan RK. Outcome assessment in patients of early osteoarthritis knee when treated with intra-articular steroids versus intra-articular hyaluronic acid: a comparative study. *Int J Curr Pharm Rev Res*. 2023;15(11):175–9.
10. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, O'Neill TW, Doherty M, Boesen M, Pandit H, Möller Parera I, Vardanyan V, Terslev L, Kampen WU, D'Agostino MA, Berenbaum F, Nikiphorou E, Pitsillidou IA, de la Torre-Aboki J, Carmona L, Naredo E. EULAR recommendations for intra-articular therapies. Ann Rheum Dis. 2021 Oct;80(10):1299-1305.
11. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019 Nov;27(11):1578-1589.
12. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Oct 19.
13. Yates AJ Jr, McGrory BJ, Starz TW, Vincent KR, McCardel B, Golightly YM. AAOS appropriate use criteria: optimizing the non-arthroplasty management of osteoarthritis of the knee. J Am Acad Orthop Surg. 2014 Apr;22(4):261-7.
14. Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34(5):857-863.
15. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C; Synvisc 901 Study Group. 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. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):333-43.
16. Trueba Davalillo CÁ, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Álvarez JM, Coronel Granado P, García Jiménez OA, Gimeno Del Sol M, Gil Orbezo F. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. Open Access Rheumatol. 2015 Jan 9;7:9-18.
17. Frizziero L, Pasquali Ronchetti I. Intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: an arthroscopic and clinical comparison between sodium hyaluronate (500–730 kDa) and methylprednisolone acetate. *J Orthop Traumatol*. 2002;3(2):89–96.

18. Khan TM, Mehmood MZ, Riaz J, Nawaz Z, Arshad H, Ali H, Riaz MH, Afzal O, Ali A, Ahmad MH, Ali RS. Comparison of the Effectiveness of Intra-articular Infiltration of Hyaluronic Acid and Corticosteroids in the Management of Knee Osteoarthritis: A Prospective Comparative Study. Cureus. 2023 Dec 13;15(12):e50449.
19. Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman MG, Arden NK; DUROLANE Study Group. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Jan;22(1):17-25.
20. Vaishya R, Pandit R, Agarwal AK, Vijay V. Intra-articular hyaluronic acid is superior to steroids in knee osteoarthritis: A comparative, randomized study. J Clin Orthop Trauma. 2017 Jan-Mar;8(1):85-88.
21. Tasciotaoglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2003 May;22(2):112-7.
22. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. Springerplus. 2016 Apr 12;5:442.
23. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg Am. 2003 Jul;85(7):1197-203.
24. Rai Siddharth, Uppal Harleen. A Prospective, Randomized Trial on Comparative Study of Intrarticular Hyaluronic Acid with Corticosteroid Injections for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee Joint. Indian Journal of Public Health Research & Development, April-June 2017, Vol. 8, No. 2.
25. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. J Bone Joint Surg Am. 2016 Jun 1;98(11):885-92.
26. Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, Birbara C, Conrozier T, Skrepnik N, Wei N, Bockow B, Waddell D, Tahir H, Hammond A, Goupille P, Sanson BJ, Elkins C, Bailleul F. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Jul;22(7):1684-92.
27. Skwara A, Ponelis R, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee--hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. Eur J Med Res. 2009 Apr 16;14(4):157-64.
28. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, Shinozaki T, Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. J Orthop Sci. 2010 Jan;15(1):51-6.
29. Mont MA, Lin JH, Spitzer AI, Dasa V, Rivadeneyra A, Rogenmoser D, Concoff AL, Ng MK, DiGiorgi M, DySart S, Urban J, Mihalko WM. Improved Pain and Function With Triamcinolone Acetonide Extended-Release and Cryoneurolysis for Knee Osteoarthritis: Use of a New Real-World Registry. J Arthroplasty. 2025 Feb;40(2):328-338.
30. Aksoy A, Gulcu A, Tuna MM, Aslan A. Radiologically Guided Versus Blinded Intra-articular Injection in Patients With Hip Osteoarthritis: A Retrospective Comparative Study. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2022 Aug 23;15.
31. Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. Osteoarthritis Cartilage. 2006 Feb;14(2):163-70.
32. Di Giacomo G, de Gasperis N. Hymovis® intra-articulaire injecties versus corticosteroïdinjecties bij patiënten met glenohumerale artrose: een monocentrische, gerandomiseerde open-label studie. J Biol Regul Homeost Agents. 2023;37(12):6525–34.

33. Merolla G, Sperling JW, Paladini P, Porcellini G. Efficacy of Hylan G-F 20 versus 6-methylprednisolone acetate in painful shoulder osteoarthritis: a retrospective controlled trial. Musculoskelet Surg. 2011 Dec;95(3):215-24.
34. Tortato S, Pochini AC, Andreoli CV, Cohen C, Lara PHS, Belangero PS, Ejnisman B. HYLAN G-F 20 VERSUS TRIAMCINOLONE IN THE TREATMENT OF PRIMARY SHOULDER OSTEOARTHRITIS. RANDOMIZED TRIAL. Acta Ortop Bras. 2022 Jan 28;30(1).
35. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. Clin Orthop Relat Res. 2013 Feb;471(2):613-20.
36. Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W, Lénárt E, Dokoupilova E, Bichovsk D, Berta A, Vasarhelyi G, Ficzere A, Hangody G, Stevens G, Szendroi M. Intraarticular Injection of a Cross-Linked Sodium Hyaluronate Combined with Triamcinolone Hexacetonide (Cingal) to Provide Symptomatic Relief of Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. Cartilage. 2018 Jul;9(3):276-283.
37. Wang SZ, Wu DY, Chang Q, Guo YD, Wang C, Fan WM. Intra-articular, single-shot co-injection of hyaluronic acid and corticosteroids in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. Exp Ther Med. 2018 Sep;16(3):1928-1934.
38. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. Rheumatol Int. 2006 Feb;26(4):314-9.
39. Wang CP, Lee WC, Hsieh RL. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. Am J Med. 2022 May;135(5):641-649.
40. Campos ALS, E Albuquerque RSP, da Silva EB, Fayad SG, Acerbi LD, de Almeida FN, Ooka NHM, Franco JS, Gameiro VS. Viscosupplementation in patients with severe osteoarthritis of the knee: six month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. Int Orthop. 2017 Nov;41(11):2273-2280.
41. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, Ward RJ. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 16;317(19):1967-1975.
42. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Jun;19(6):611-9.
43. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. Clin Orthop Relat Res. 2007 Feb;455:113-22.
44. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. Am J Sports Med. 2016 Aug;44(8):2158-65.
45. 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. J Rheumatol. 1988 Dec;15(12):1833-40.
46. Concoff A, Rosen J, Fu F, Bhandari M, Boyer K, Karlsson J, Einhorn TA, Schemitsch E. A Comparison of Treatment Effects for Nonsurgical Therapies and the Minimum Clinically Important Difference in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. JBJS Rev. 2019 Aug;7(8).
47. Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2008 Dec;67(12):1716-23.
48. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. BMJ. 2004 Apr 10;328(7444):869.

ADDENDUM

Tabel I: Zoekstrategie per databank (tot 22 april 2023)

PubMed (MEDLINE) – Aantal zoekresultaten**: 1666**	
Concept: artrose	’osteoarthritis ‘’[MeSH Terms] OR ‘’osteoarthritis’’[tiab] OR ‘’arthrosis’’[tiab]
Concept: intra-articulaire injectie	’injection, intra articular’’[MeSH Terms] OR ‘’injection, intra articular’’[tiab] OR ‘’intra-articular infiltration’’[tiab]
Concept: studiedesign	"Comparative Study"[Publication Type] OR "Comparative Stud*"[tiab] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR trial*[tiab] OR randomi*[tiab] OR “intervention stud*”[tiab] OR "Observational Study" [Publication Type] OR “observational stud*”[tiab] OR “observation stud*” [tiab] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR “retrospective stud*”[tiab] OR "Case Control Stud*"[tiab] OR "Case Comparison Stud*"[tiab] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Stud*”[tiab] OR "Longitudinal Stud*"[tiab] OR "Prospective Stud*"[tiab] OR cohort*[tiab] OR “control group*"[tiab] OR controls[tiab] NOT "Review" [Publication Type]
Embase – Aantal zoekresultaten: **2822**	
Concept: artrose	‘osteoarthritis’/exp OR ‘osteoarthritis’:ti,ab,kw OR 'osteoarthropathy'/exp OR 'osteoarthropathy':ti,ab,kw
Concept: intra-articulaire injectie	'intraarticular drug administration':ti,ab,kw
Concept: studiedesign	'comparative study'/de OR 'comparative stud*':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR 'trial*':ti,ab,kw OR 'randomi*':ti,ab,kw OR 'intervention stud*':ti,ab,kw OR 'observational study'/exp OR 'observation* stud*':ti,ab,kw OR ‘case control study’/exp OR 'case control stud*':ti,ab,kw OR 'case comparison stud*':ti,ab,kw OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort*':ti,ab,kw OR 'control group*':ti,ab,kw OR 'controls':ti,ab,kw

Web of Science – Aantal zoekresultaten: **1888**	
Concept: artrose	TS=(‘‘osteoarthritis’’ Or ’’osteoarthropathy’’ OR ‘arthrosis’’)
Concept: intra-articulaire injectie	TS=(‘‘intraarticular drug administration’’ OR ‘‘intraarticular injection’’ OR ‘‘intraarticular infiltration’’)
Concept: studiedesign	TS=("comparative stud*" OR ''trial*'' OR ''randomi*'' OR “intervention stud*” OR “observation* stud*” OR "case control stud*" OR "case comparison stud*" OR ''cohort*'' OR “control group*"OR ''controls'')
Cochrane library (CENTRAL) – Aantal zoekresultaten: **609**	
Concept: artrose	#1: MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees
Concept: intra-articulaire injectie	#2: MeSH descriptor: [Injections, Intra-Articular] explode all trees

Tabel II: Karakteristieken van geïncludeerde studies (HA vs CS)

Auteur Datum van publicatie	**Studie design**	**Aantal (n), gender (% mannen), leeftijd (j)**	**Gewricht + graad van artrose**	**Interventie: Producten Toedieningsschema Concomitante behandeling**	**Uitkomstvariabelen Meetmomenten**	**Resultaat: Drop out Intragroepvergelijking Intergroepvergelijking**	**Follow-up duur studie**
Aksoy et al. (2022)	Retrospectieve vergelijkende studie	n = 95 62% M 63 +/- 11,68j	Heup K&L graad II-IV	CS = Triamcinolone (40mg) n=48 HA = Sodium hyaluronaat (88mg/4ml) n=47 1 injectie Oefeningen heup ROM 2x/d. PCM IN. NSAID verboden.	WOMAC (tot.) 3M – 6M – 12M	3M: HA en CS S (p<0,001) 6M: HA en CS S (p<0,001) 12M: HA en CS NS 3M: CS > HA (p=0,047) 6M: HA > CS (p=0,042) 12M: HA = CS	2j
Askari et al. (2016)	RCT dubbelblind	n = 140 15% M 57 +/- 10j	Knie K&L graad II/III	CS = onbekend (40mg) n=69 HA = HMW (2ml) n=71 1 injectie	VAS WOMAC (tot. + deeldomeinen) KOOS 4W – 8W – 12W	VAS: 4W: HA en CS S (p<0,001) 8W: HA en CS S (p<0,001) 12W: HA S (p=0,02) en CS NS 4W: CS > HA (p=0,018) 8W: HA = CS 12W: HA = CS WOMAC: 12W: HA en CS NS (behalve voor functie: HA S p=0,043 en CS S p=0,026) 12W: HA = CS KOOS: 12W: HA en CS S (p<0,05) voor symptomen en ADL; HA en CS NS voor pijn 12W: HA = CS	3m

Bisicchia et al. (2016)	RCT single blind (evaluator) single centre	n = 150 31% M 48-84j	Knie K&L graad II/III (+ VAS =/> 3)	CS = Methylprednisolone acetaat n=75 (60 op 52w) HA = HYADD4 n=75 (68 op 52w) 2 injecties (D1 en D8) NSAID toegelaten.	VAS WOMAC (tot.) SF-36 6W – 12W – 26W – 52W	VAS: 6W: HA en CS S 12W: HA en CS S 26W: HA en CS S 52W: HA en CS NS 6W: HA = CS 12W: HA > CS (p=0,0001) 26W: HA > CS (p=0,0004) 52W: HA = CS WOMAC: 6W: HA en CS S 12W: HA en CS S 26W: HA en CS S 52W: HA en CS NS 6W: HA > CS (p<0,0001) 12W: HA > CS (p<0,01) 26W: HA > CS (p<0,0001) 52W: HA = CS SF-36: 6W: HA en CS S 12W: HA en CS S 26W: HA S en CS NS 52W: HA en CS NS 6W: HA > CS (p=0,03) 12W: HA > CS (p=0,003) 26W: HA > CS (p<0,0001) 52W: HA = CS	1j

Caborn et al. (2004)	RCT single blind (evaluator) multicenter	n = 216 43% M 50-75j	Knie WOMAC A1 score =/>2 + VAS 5-9 + NSAID 3d/w ged. min.2m	CS = Triamcinolone hexacetonide (Aristospan, 20mg/2ml) n=102 HA = Synvisc (2ml) n=113 CS 1 injectie HA 3 injecties (D0, D8, D15) PCM 4g/d, kortwerkende NSAID toegelaten (< 10d/m).	VAS WOMAC (A1, tot.,domein C) 1W – 2W – 4W – 8W – 12W – 26W	Drop out: 65 VAS: 12W en 26W: HA en CS S 12W: HA > CS (p<0,0001) 26W:HA > CS (p<0,0001) WOMAC (A1): 1W-26W: HA en CS S 1W: CS > HA 2W:CS > HA 4W:CS = HA 12W: HA > CS (p=0,007) 26W:HA > CS (p=0,01) WOMAC (tot. en domein C): 12W:HA > CS (p<0,001) 26W:HA > CS (p<0,001)	26w
Davalillo et al. (2015)	RCT single blind (evaluator)	n = 195 40% M 40-85j	Knie K&L graad II/III	CS = Betamethasone (Diprospan, 7mg/1ml) n=91 HA = Suprahyal (2,5m; 1%) n=89 CS 2 injecties (D0 en 4W) HA 5 injecties (1x/w) Glucosaminesulfaat 1500mg en meloxicam 15mg week 1-4. Glucosaminesulfaat 1500mg en chondroitinesulfaat 1200mg week 5-8. PCM 3g/d.	VAS WOMAC (pijn/functie) 3M – 6M – 9M – 12M	VAS: 3M: CS > HA (p<0,0001) 6M-12M: HA > CS (p<0,0001) WOMAC: 3M-12M: HA > CS (p<0,0001)	12m

Di Giacomo et al. (2023)	RCT single centre	n = 80 60% M 48-87j	Schouder K&L graad II/III VAS 4-8	CS = onbekend HA = Hymovis (24mg/3ml) CS 2 injecties (D0 en D8) HA 2 injecties (D0 en D8)	VAS Constant-Murley EuroQoL-5D ROM: abductie – endorotatie – exorotatie 3M – 6M	VAS/Constant-Murley/ EuroQoL-5D: 3M: HA en CS S (p<0,001) 6M: HA en CS S (p<0,001) VAS/Constant-Murley/ EuroQoL-5D: 3M: HA = CS (p<0,001) 6M: HA > CS (p<0,001) ROM (abductie): 3M: HA en CS S (p<0,001) 6M: HA S (p<0,001) en CS NS 3M: HA = CS 6M: HA > CS (p<0,001) ROM (exo/endo): 3M: HA en CS S (p<0,001) 6M: HA en CS NS 3M: HA = CS 6M: HA > CS (p<0,001) Dalend effect van 3M->6M voor alle scores.	6m
Frizzierro en Ronchetti (2002)	RCT	n = 99 46% M 50j (gem.)	Knie K&L graad I-III (tevens incl. secundaire artrose n=49)	CS = Methylprednisolone acetaat (Depo-Medrol) n=32 HA = Hyalgan (20mg/2ml) n=38 CS 3 injecties (1x/w) HA 5 injecties (1x/w)	VAS ROM 7D – 14D – 21D – 28D – 35D – 60D – 120D – 180D	Drop out: 29 D35: CS > HA (p<0,05) D180: HA > CS (trend)	6m

Housman et al. (2014)	RCT dubbelblind multicenter	n = 391 33% M 39-85j	Knie K&L graad II/III	CS = Methylprednisolone acetaat (40mg) n=132 HA = Hylastan (4ml) n=130 2HA = Hylastan (4ml) n = 129 CS 1 injectie HA 1 injectie 2HA 2 injecties (D0 en D15)	WOMAC OMERACT-OARSI 4W – 8W – 12W - 16W – 20W – 26W	WOMAC A1: 26W: HA, 2HA en CS S (p<0,0001) WOMAC/OMERACT-OARSI 4W-26W: HA = 2HA = CS	26w
Khan et al. (2023)	Prospectieve vergelijkende studie single centre	n = 88 32% M 58 +/- 8j	Knie K&L graad II/III	CS = Triamcinolone acetonide (40mg/1ml) n=44 HA = Sodium hyaluronaat (48mg/6ml) n=44 1 injectie	VAS WOMAC 2W – 6W – 12W	VAS: 2W: CS > HA (p=0,04) 6W: HA > CS (p=0,02) 12W: HA > CS (p=0,01) WOMAC: 2W: CS > HA (p=0,01) 6W: HA > CS (p=0,04) 12W: HA > CS (p=0,02)	3m
Leighton et al. (2014)	RCT non-inferiority dubbelblind multicenter	n = 442 50% M 50-70j	Knie K&L graad II/III WOMAC pijn 7-17	CS = Methylprednisolone acetaat (40mg/1ml) n=221 HA = NASHA (Durolane, 60mg/3ml) n=221 1 injectie PCM 3g/d toegestaan. Unblinding na 26w met mogelijkheid tot NASHA-injectie zo gewenst (n=342)	WOMAC (responder, pijn, functie, stijfheid) OMERACT-OARSI 6W – 12W – 18W – 26W	Drop-out: 44 WOMAC (responder): 6W – 26W: HA = CS 39W: HA > CS (p=0,039) WOMAC (pijn): 26W: HA > CS (p=0,034) OMERACT-OARSI: 6W: CS > HA (p=0,01) 26W: HA > CS (p=0,02)	52w

Leopold et al. (2003)	RCT single blind (evaluator) single centre	n = 100 46% M 39-83j	Knie RX (mild-matig-ernstig)	CS = Betamethasone sodium fosfaat-betamethasone acetaat (2ml) n=42 HA = Hylang GF-20 (Synvisc, 16mg/2ml) n=38 CS 1 injectie (2de injectie n=24) HA 3 injecties (1w/w) Analgetica toegestaan	VAS WOMAC KSS 3M – 6M	Drop-out: 20 VAS: 6M: HA S (p<0,01) CS NS WOMAC: 6M: HA en CS S (p<0,01) KSS: 6M: HA en CS NS WOMAC/KSS/VAS: 3M: HA = CS 6M: HA = CS	6m
Marandi en Chandan (2023)	Vergelijkende studie	n = 100 44% M 60-85j	Knie K&L graad I/II	CS = Depo-Medrol (80mg) n=50 HA = Sodium hyalurnoaat (60mg/4ml) n=50 1 injectie	VAS WOMAC 1W – 3M – 6M – 12M	VAS: 3M: HA > CS (p=0,0007) 6M:HA > CS (p=0,0001) 12M: HA > CS (p=0,0001) WOMAC: 3M: HA > CS (p=0,04) 6M: HA > CS (p=0,0001) 12M: HA > CS (p=0,0001)	1j

Merolla et al. (2011)	Retroscpeciteve cohortstudie	n = 84 23% M 49-77j	Schouder RX + pijnlijke en beperkte schouder ROM	CS = Methylprednisolone acetaat (Depo-Medrol, 40mg/1ml) n=33 HA = Hylan GF-20 (Synvisc) n=61 3 injecties (1x/w)	VAS SPADI Constant-Murley 1M – 3M – 6M	VAS: 1M: HA en CS S (p<0,05) 3M: HA S (p<0,05), CS NS 6M: HA S (p<0,05), CS NS SPADI: 1M: HA S (p<0,05), CS S (pijn, p=0,007) 3M: HA S (p<0,05), CS NS 6M: HA S (p<0,05) uitz. disability, CS NS Constant-Murley (ROM): 1M/3M/6M: HA en CS S (p<0,05) Constant-Murley (kracht): 1M: HA en CS S (p<0,05) 3M/6M: HA en CS NS	6m
Mont et al. (2024)	Prospectieve cohortstudie multicenter	n = 480 27% M 47-78j	Knie K&L graad III/IV (75%) K&L graad I/II (25%)	CS = variabel n=203 TA-ER = Triamcinolone acetonide extended release (32mg) n=70 HA = variabel n=74 NSAID IA = variabel n=43 Andere n=90	BPI-SF KOOS JR 1W – 2W – 3W – 4W – 5W – 6W – 2M – 3M – 4M	BPI-SF: TA-ER (p<0,06) > CS > NSAID (p<0,011) KOOS JR: TA-ER (p<0,01) > CS/HA CS > HA (p=0,053)	4m

Qvistgaard et al. (2006)	RCT dubbelblind	n = 101 36% M 66 +/- 12j	Heup K&L graad I-IV	CS = Depo-Medrol (40mg/1ml) n=26 HA = Hyalgan (2ml) n=29 Placebo: fysiologisch (2ml) n=33 CS 1 injectie HA 3 injecties (1x/2w) Placebo 3 injecties (1x/2w) Analgetica toegelaten	VAS (pijn bij wandelen, in rust) Lequesne WOMAC 14D – 28D – 90D	Drop-out: 13 VAS (pijn bij wandelen): 14D/28D/90D: HA S, CS S, placebo NS 14D: CS > placebo (p=0,006), HA = placebo, HA = CS 28D: CS > placebo (p=0,006), HA = placebo, HA = CS 90D: CS = placebo = HA VAS (rustpijn), Lequesne, WOMAC: 14D/28D/90D: HA, CS en placebo NS 14D/28D/90D: HA = placebo = CS	3m
Shimizu et al. (2010)	RCT multicenter	n = 51 22% M 75 +/- 6j	Knie K&L graad II/III	CS = Decadron (4mg) n=29 HA = Na-Ha (25mg) n=32 CS 1 injectie HA 5 injecties (1x/w) Analgeticagebruik strict beperkt.	VAS (pijn bij wandelen) 5W – 6M	Drop-out: 10 5W/6M: HA en CS S (p<0,01) 5W/6M: HA = CS	6m

Siddharth et al. (2017)	RCT single blind (evaluator) single centre	n = 150 45% M 70 +/- 2j	Knie	CS = Methylprednisolone (80mg) n=75 HA = onbekend n=75 1 injectie NSAID toegelaten.	VAS WOMAC 3M – 6M	Drop-out: 15 VAS: 6M: HA S (p<0,01), CS NS 6M: HA = CS WOMAC: 6M: HA en CS S (p<0,01) 6M: HA = CS	6m
Skwara et al. (2009)	RCT dubbelblind single centre	n = 50 54% M 50-70j	Knie K&L graad II/III + VAS =/> 40 + Lequesna =/> 10	CS = Triamcinolone acetonide (10mg/1ml) n=26 HA = Durolane (60mg/3ml) n=24 1 injectie PCM 2g/d. Geen NSAID.	VAS Lequesne KSS SF-36 12W	Drop-out: 10 VAS: 12W: HA S (p=0,04) Lequesne: 12W: HA en CS S (p<0,001) KSS: 12W: HA en CS S (p=0,007) niet voor KSS functie SF-36: 12W: HA NS en CS S (p=0,0065) VAS/Lequesne/KSS/SF-36: 12W: HA = CS	3m

Tammachote et al. (2016)	RCT dubbelblind single centre	n = 99 20% M 46-81j	Knie K&L graad I-IV	CS = Triamcinolone acetonide (40mg/ml) n=49 HA = Hylan GF-20 (Synvisc, 6ml) n=50 1 injectie PCM 500mg/6u toegestaan.	VAS WOMAC ROM 2W – 1M – 2M – 3M – 4M – 5M – 6M	VAS: 6M: HA en CS S (p<0,0001) 24u-1W: CS > HA (p<0,02) 2W-6M: HA = CS WOMAC: 6M: HA en CS S (p<0,0001) 2W: CS > HA (p=0,03) 1M-6M: HA = CS ROM (knieflexie): 6M: HA en CS S (p<0,0001) 2W-6M: HA = CS	6m
Tascioglu et al. (2003)	RCT	n = 60 0% M 57 +/- 10j	Knie K&L graad II/III	CS = Methylprednisolone acetaat (Depo-Medrol 40mg/1ml) n=27 HA = Orthovisc (2m) n=28 3 injecties (1x/w) PCM 3g/d toegestaan.	VAS Lequesne ROM 1W – 2W – 3W – 1M – 3M – 6M	Drop-out: 5 VAS (rust, steun, wandelen): 1M: HA en CS S (p<0,001) 3M: HA en CS S (p<0,001) 6M: HA en CS NS uitz. HA S bij VAS (wandelen) p<0,05 3M: HA > CS (p=0,03) Lequesne: 1M: HA en CS S (p<0,001) 3M: HA S (p<0,01), CS S (p<0,05) 6M: HA en CS NS 3M: HA > CS (p=0,042) ROM (actieve knieflexie): 1M:HA S (p<0,05), CS NS 3M: HA S (p<0,01), CS NS 6M: HA en CS NS 1M-6M: HA = CS	6m

Tortato et al. (2022)	RCT single blind (patiënt)	n = 70 4% M 53-88j	Schouder RX + VAS =/> 3	CS = Triamcinolone hexacetonide (20mg/1ml) n=32 HA = Hylan GF-20 (Synvisc One, 48mg/6ml) n=38 1 injectie PCM 750mg/6u IN. NSAID verboden.	VAS Constant-Murley UCLA SPADI ROM 1W – 1M – 3M – 6M	VAS: 1W: HA NS en CS S 1M: HA en CS S 3M: HA S en CS NS 6M: HA S en CS NS Constant-Murley: HA: graduele verbetering (p=0,031) 1W: CS S (p=0,007) UCLA/SPADI: HA: graduele verbetering (p=0,007) 1M: CS S (p=0,007)	6m
Vaishya et al. (2017)	RCT	n = 82 34% M < 80j	Knie K&L graad II/III	CS = Triamcinolone hexacetonide (40mg) n = 40 HA = Synvisc One (48/6ml) n=42 1 injectie	VAS KSS (pijn/functie) 1W – 4W – 12W – 24W	VAS/KSS: 24W: HA en CS S VAS: 4W: HA = CS 12W/24W: HA > CS (p<0,03) KSS(pijn) 4W-24W: HA > CS (p<0,01) KSS (functie): 4W: HA = CS 12W/24W: HA > CS (p<0,01)	6m

Tabel III: Karakteristieken van geïncludeerde studies (HA vs HA + CS)

Auteur Datum van publicatie	**Studie design**	**Aantal (n), gender (% mannen), leeftijd (j)**	**Gewricht + graad van artrose**	**Interventie: Producten Toedieningsschema Concomitante behandeling**	**Uitkomstvariabelen Meetmomenten**	**Resultaat Drop out Intragroepvergelijking Intergroepvergelijking**	**Follow-up duur studie**
Campos et al. (2017)	RCT dubbelblind	n = 111 (143 knieën) 27% M onbekend	Knie K&L graad IV (wachtlijst TKP)	CS = Triamcinolone hexacetonide (20mg/ml) n=51 HA = Hylan GF-20 (6ml) n=36 HA + CS n=46 1 injectie NSAID verboden	KSS (tot. + functie) Lysholm 1M – 3M – 6M	Drop out = 39 KSS (tot.+ functie en Lysholm): M0-M1: HA en HA+CS en CS S (p<0,001) M0-M3: HA en HA+CS en CS S (p<0,001) KSS (tot.): M1-M3: HA en HA+CS en CS S (p<0,05) (dalend) M3-M6: CS en HA+CS S, HA NS (dalend) M0-M6: HA, HA+CS, CS NS KSS (functie): M1-M3: HA S (p=0,004) en HA+CS S (p=0,002), CS NS (dalend) M3-M6: CS en HA+CS S, HA NS (dalend) M0-M6: CS S (p=0,001), HA en HA+CS NS Lysholm: M1-M3: HA, HA+CS en CS NS M3-M6: HA, HA+CS en CS S (p<0,05) (dalend) M0-M6: HA S (p=0,042), CS S (p=0,008), HA+CS NS 1M – 6M: HA=HA+CS=CS	6m

de Campos et al. (2013)	RCT dubbelblind	n = 104 24% M 57-67j	Knie K&L graad I-IV	HA = Hylan GF-20 (6ml) n=46 HA + CS = HA + Triamcinolone hexacetonide (20mg/1ml) n=47 1 injectie Basiszorg + PCM tot 3d na infiltratie. Geen NSAID.	VAS WOMAC Lequesne 1W – 4W – 12W – 24W	Drop-out: 11 VAS: 1W-24W: HA en HA+CS S (p<0,01) 1W: HA+CS > HA (p=0,014) 4W-24W: HA = HA+CS WOMAC: 1W: HA NS, HA+CS S (p<0,05) 4W-24W: HA en HA+CS S (p<0,05) 1W: HA+CS > HA (p=0,038) 4W-24W: HA = HA+CS Lequesne: 4W: HA NS, HA+CS S (p<0,02) 4W/12W: HA en HA+CS S (p<0,02) 24W: HA S (p<0,02), HA+CS NS 1W-24W: HA = HA+CS	6m

Hangody et al. (2018)	RCT dubbelblind multicenter	n = 368 33% M 40-75j	Knie K&L graad I-III	HA = Monovisc (88mg/4ml) n=150 HA + CS = Cingal (HA + Triamcinolone hexaectonide 18mg) n = 149 Placebo = fysiologisch (4ml, 0,9%) n=69 1 injectie PCM toegelaten.	WOMAC (tot. + deeldomeinen) Evaluator Global Assessment (EGA) Patient Global Assessment (PGA) OMERACT-OARSI EuroQoL 1W – 3W – 6W – 12W – 18W – 26W	Drop-out: 12 WOMAC (pijn): HA+CS > placebo (p<0,01) uitz. 6W 1W: HA+CS > HA (p=0,03) 3W:HA+CS > HA (p=0,02) 6W-26W: HA = HA+CS WOMAC (functie): 1W-26W: HA+CS > placebo (p<0,05) 1W: HA+CS > HA (p<0,05) 3W:HA+CS > HA (p<0,05) 6W-26W: HA= HA+CS EGA: 1W-26W: HA+CS > placebo (p<0,05) 1W: HA+CS > HA (p<0,05) 3W-26W: HA = HA+CS PGA: 1W-26W: HA+CS > placebo (p<0,05) 3W: HA+CS > HA (p<0,05) 1W, 6W-26W: HA = HA+CS OMERACT-OARSI: HA+CS > placebo (p<0,05), uitz. 3W 1W: HA+CS > HA (p<0,05) 3W:HA+CS > HA (p<0,05) 6W-26W: HA = HA+CS	26w

Oztürk et al. (2006)	RCT single blind	n = 40 6% M 58 +/- 10j	Knie K&L graad II/III	HA = Orthovisc (2ml) n=24 HA + CS = HA + Triamcinolone (Aml) n=16 HA 6 injecties (week 1-2-3-24-25-26) HA+CS 2 injecties (week 1 en 24) en 4 injecties met HA (week 2-3-25-26) PCM 2g/d NSAID verboden.	VAS WOMAC 1M – 3M – 6M – 7M – 9M – 12M	Drop-out: 2 VAS: 1M-7M: HA+CS S (p<0,05) 1M-6M: HA S HA+CS > HA (p<0,05) WOMAC (pijn): 1M: HA NS, HA+CS S (p<0,05) 2M: HA S (p<0,05), HA+CS NS 6M: HA NS, HA+CS S (p<0,05) 7M-12M: HA en HA+CS NS HA+CS > HA (p<0,05) WOMAC (stijfheid): 1M-12M: HA en HA+CS NS 1M-12M: HA = HA+CS WOMAC (functie, tot.): HA en HA+CS S (p<0,05) 1M-12M: HA = HA+CS	12m
Wang Shan-Zeng et al. (2018)	RCT dubbelblind single centre	n = 120 25% M 45-80j	Knie K&L graad II-IV	HA = onbekend HMW (4ml) n=57 HA + CS = HA + Betamethasone (1ml) n=56 1injectie	VAS WOMAC 1W – 1M – 3M – 6M	Drop-out: 7 VAS/WOMAC: 1W-3M: HA en HA+CS S 6M: HA en HA+CS NS 1W-3M: HA+CS > HA (p<0,05) 6M: HA = HA+CS	6m

Wang Chun-Ping et al. (2022)	RCT dubbelblind single centre	n = 57 42% M 40-85j	Knie K&L graad II/III	HA = Suplasyn (20mg/2ml) n=29 HA + CS = HA + Triamcinolone acetonide (10mg/1ml) n=28 3 injecties (1x/w) PCM 500mg IN. Geen NSAID.	WOMAC KOOS (pijn/functie) snelwandelen 1W – 1M – 3M – 6M	Drop-out: 2 WOMAC (pijn): 1M: HA NS 3M: HA NS, HA+CS S (p<0,05) 6M: HA en HA+CS S (p<0,05) 1M: HA = HA+CS 3M: HA+CS > HA (p=0,022) 6M: HA+CS > HA (p-0,048) WOMAC (stijfheid): 1W-6M: HA en HA+CS NS 1W-3W: HA = HA+CS 6M: HA+CS > HA (p=0,013) WOMAC (functie): 1W-6M: HA en HA+CS NS 1W: HA+CS > HA (p=0,006) 1M: HA+CS > HA (p=0,012) 3M/6M: HA = HA+CS KOOS (pijn): 1M: HA S (p<0,05) 3M: HA en HA+CS NS 6M: HA en HA+CS NS 1M: HA > HA+CS (p=0,026) 1W/3M/6M: HA = HA+CS KOOS (functie): 1M: HA S (p<0,05) bij ADL 3M: HA en HA+CS NS 6M: HA en HA+CS NS 1M: HA+CS > HA (p=0,04) ADL 1W/3M/6M: HA = HA+CS Snelwandelen: 1W: HA NS, HA+CS S 1M: HA en HA+CS S (p<0,05) 3M: HA en HA+CS S (p<0,05) 6M: HA en HA+CS NS 1W-6M: HA = HA+CS	6m

Legende uitkomstvariabelen:

- VAS: meetinstrument voor pijn, waarbij 0 = geen pijn en 10 of 100 = ergst denkbare pijn.
- WOMAC: vragenlijst die 24 items verdeeld over 3 sub-schalen: pijn (5 items), stijfheid (2 items) en fysieke functie (17 items) – score 0-96; hogere score = meer klachten
- KOOS: vragenlijst die pijn, symptomen, dagelijkse functie, sportfunctie en kniegerelateerde kwaliteit van leven beoordeelt – score 0-148; hogere score = betere uitkomst
- SF-36: meetinstrument met 36 items voor algemene gezondheidstoestand en levenskwaliteit, verdeeld over acht domeinen – score 0-100; hogere score = betere gezondheid
- OMERACT-OARSI: criterium voor klinische verbetering bij artrose (wel/geen respons – binair)
- BPI-SF: vragenlijst die pijnintensiteit en de impact van pijn op dagelijks functioneren beoordeelt – score 0-50; hogere score = meer pijn of beperking
- Lequesne Index: vragenlijst voor ernst van artrose; gebaseerd op pijn, maximale loopafstand en dagelijkse beperkingen – score 0-24; hogere score = ernstigere klachten
- KSS: beoordelingssysteem bestaanden uit een 'Knee Score' (pijn en functie van de knie) en een 'Function Score' (vermogen tot lopen en traplopen) – score 0-100; hogere score = betere functie en minder pijn
- EuroQoL-5D: generieke vragenlijst voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en meet 5 domeinen (mobiliteit, zelfzorg, ADL, pijn/ongemak en angst/depressie – score -1-1; hogere score = betere gezondheid
- Lysholm score: beoordelingssysteem voor de functionele status van het kniegewricht; beoordeelt pijn, zwelling, instabiliteit, functioneren en dagelijkse activiteiten – score 0-100; hogere score = betere kniefunctionaliteit
- Constant-Murley score: beoordelingssysteem voor de functie van de schouder, waarbij pijn, mobiliteit, kracht en dagelijkse activiteit worden beoordeeld – score 0-100; hogere score = betere schouderfunctie
- SPADI: meetinstrument dat wordt gebruikt om de ernst van pijn en functionele beperkingen in de schouder te beoordelen; bestaande uit twee subschalen: pijn (met 5 vragen) en disfunctie (met 8 vragen) – score 0-100; hogere score = meer pijn en beperking in schouderfunctie