

Hyaluronzuur bij knieartrose?

Kernboodschap

Een recente systematische review met meta-analyse bevestigt dat dat intra-articulaire injecties met hyaluronzuur geen klinisch relevant voordeel opleveren bij patiënten met knieartrose¹.

Wat wordt bedoeld met viscosupplementatie?

Viscosupplementatie (VS) is de intra-articulaire injectie van hyaluronzuur, een stof die van nature aanwezig is in verschillende soorten bindweefsel zoals huid, glasvocht, neuskraakbeen en synovia. Bij artrose neemt de concentratie hyaluronzuur in de synoviale vloeistof af^{2,3}.

Knieartrose (syn. gonartrose) is een chronische, degeneratieve aandoening die kniepijn en functionele beperkingen kan veroorzaken. Met zijn kraakbeenbeschermende eigenschappen zou hyaluronzuur via intra-articulaire injectie de pijn verlichten en de genezing van kraakbeenscheuren bevorderen^{1,4}.

VS wordt al meer dan 50 jaar gebruikt als symptomatische behandeling voor knieartrose. De werkzaamheid en veiligheid ervan werden echter al vaak ter discussie gesteld sinds de publicatie van de eerste klinische studie in het begin van de jaren 70^{1,2}.

De eerste producten op basis van hyaluronzuur waren afkomstig van vogels (geëxtraheerd uit hanenkammen). Aangezien deze extractiebron potentieel allergeen is, wordt er ook een synthetisch productieproces (met behulp van bacteriële fermentatie) gebruikt³.

Chemisch gezien is hyaluronzuur een glycosaminoglycaan dat gekenmerkt wordt door de herhaling van twee basiseenheden (D-glucuronzuur en N-acetylglucosamine), die de synoviale vloeistof haar viskeuze en elastische eigenschappen geeft. Het moleculaire gewicht en de viscositeit van deze producten variëren aanzienlijk van merk tot merk, wat de frequentie waarmee ze geïnjecteerd worden beïnvloedt⁵.

Opzet van de studie

- Deze systematische review met meta-analyse identificeerde 169 gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies, al dan niet gepubliceerd, met ten minste 75% van de deelnemers met klinische of radiologische knieartrose (zie "meer info"). In de studies werd hyaluronzuur of een hyaluronzuurderivaat via intra-articulaire injectie vergeleken met een placebo (zoutoplossing of een preparaat met verwaarloosbare concentraties hyaluronzuur) of geen interventie. Deze studies omvatten ten minste één van de drie onderzochte eindpunten (pijn, het functioneren of ernstige ongewenste events). Enkel de gerandomiseerde studies met een groot aantal patiënten (≥ 100 per groep) en met een controlegroep die een placebo kreeg, werden opgenomen in de meta-analyse (zie "meer info").
- Het primaire eindpunt was pijnintensiteit. De secundaire eindpunten waren het functioneren en de ernstige ongewenste events. Algemene pijn of pijn bij het lopen werd door de patiënt geregistreerd op een visueel analoge schaal (VAS) of gemeten met behulp van de gestandaardiseerde schalen "WOMAC pain" of "Lequesne Index". Het functioneren werd gemeten met de scores op "WOMAC function" of "Lequesne Index". Het verschil in pijn en functioneren tussen de placebogroep en de interventiegroep werd uitgedrukt als een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Het SMD moest minstens -0,37 zijn om door de auteurs als klinisch relevant te worden beschouwd. Ernstige ongewenste events werden uitgedrukt als een relatief risico.
- De volgende events werden beschouwd als ernstige ongewenste events: elk voorval waarvoor een ziekenhuisopname of een verlenging van de ziekenhuisopname noodzakelijk was, elk voorval dat leidde tot ernstige of blijvende invaliditeit en elk voorval met een levensbedreigende of fatale afloop.



- Enkele cijfers over de 169 geïdentificeerde studies (21 163 deelnemers): de mediane steekproefgrootte was 92 deelnemers (interkwartiele afstand 50 - 165). De mediane follow-up van de studies was 24 weken (8,6 - 27). De mediane leeftijd van de mannelijke deelnemers was 61 jaar (58 - 64) en die van de vrouwelijke deelnemers 62 jaar (54 - 71). Het klinisch voordeel van VS werd het vaakst bestudeerd in open-labelstudies (93 studies, met VS als aanvulling op een standaardbehandeling in vergelijking met enkel een standaardbehandeling), gevolgd door placebogecontroleerde studies (76 studies).
- Er werden enkel 25 gerandomiseerde studies met meer dan 100 deelnemers opgenomen in de meta-analyse. De 9 423 deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 62 jaar. De mediane duur van de follow-up na de laatste injectie was 13 weken voor pijn en 12 weken voor het functioneren. Het mediane aantal injecties per cyclus was 3, zowel voor pijnintensiteit als voor functioneren. De meeste studies onderzochten één cyclus.

Resultaten in het kort

- VS leidt tot:
 - een klinisch niet relevante vermindering van de **kniepijn**, vergeleken met placebo (zie "meer info"),
 - een klinisch niet relevante verbetering in het **functioneren** van de knie, vergeleken met placebo (zie "meer info"),
 - een statistisch significant hoger risico op **ongewenste events**, vergeleken met placebo (zie "meer info"). De meeste publicaties vermelden geen details en de auteurs stellen dat er geen verband is met de interventie.
- Volgens de auteurs van de review was het risico op bias laag in de meeste RCT's.



- Het eindpunt *pijn* werd onderzocht in 24 placebogecontroleerde studies (8 997 gerandomiseerde deelnemers). Uit de studies bleek dat VS leidde tot een lichte afname van de pijn geassocieerd met de knieartrose in vergelijking met placebo. Het verschil bleef echter ruim onder de klinisch relevante drempelwaarde (SMD -0,08, 95% BI -0,15 tot -0,02). Die afname in pijn komt overeen met een afname van -2,0 mm (95% BI -3,8 tot -0,5 mm) op een visueel analoge schaal van 100 mm, vergeleken met placebo.
- Het eindpunt *functioneren* werd geanalyseerd in 19 placebogecontroleerde studies (6 307 gerandomiseerde deelnemers). De studies brachten VS in verband met een lichte verbetering in het functioneren van de knie, maar die verbetering was niet klinisch relevant (SMD -0,11; 95% BI -0,18 tot -0,05).
- De *ernstige ongewenste events* werden geanalyseerd op basis van 15 grote placebogecontroleerde studies (6 462 gerandomiseerde deelnemers). VS werd in verband gebracht met een statistisch significant hoger risico op ongewenste events in vergelijking met placebo (relatief risico 1,49; 95% BI 1,12 tot 1,98). In totaal had 3,7 % van de patiënten die VS kregen en 2,5 % van de patiënten die placebo kregen, te maken met een ernstig ongewenst event. De meeste publicaties vermelden geen details en de auteurs stellen dat er geen verband is met de interventie.

Discussie

- Deze systematische review biedt bewijs van hoge kwaliteit over het gebrek aan klinisch relevante meerwaarde van intra-artculaire injecties met hyaluronzuur (VS) bij patiënten met knieartrose en over het verband tussen VS en het risico op ernstige ongewenste events, in vergelijking met placebo. De review vond nog 80 bijkomende studies (8 496 deelnemers), bovenop de studies die geïnccludeerd waren in een grote review van 2012⁶. Die spectaculaire toename van het aantal studies roept ethische vragen op, aangezien er al voldoende bewijs was om de voordelen van VS te weerleggen.
- Deze systematische review includeerde zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies. Een tekortkoming van eerdere reviews was dat enkel gepubliceerde studies opgenomen werden. Deze

publicatiebias kan de positievere resultaten van die eerdere reviews verklaren.^{6,10}

- Een beperking van deze systematische review is dat de exclusiecriteria niet duidelijk in de publicatie worden vermeld, noch in de bijlagen. Ook varieert de oorsprong van het hyaluronzuur van studie tot studie. Daarnaast wordt er geen gedetailleerde informatie gegeven over de ongewenste events. Het is aannemelijk dat het verhoogde risico op ongewenste events door VS groter is in de dagelijkse praktijk, omdat de betrokken patiënten kwetsbaarder zijn dan de deelnemers in klinische studies.

Conclusie en wat zeggen de richtlijnen?

- De resultaten van deze publicatie ondersteunen niet het gebruik van hyaluronzuur via intra-articulaire injectie (VS) om symptomen van knieartrose te verlichten. De meest recente internationale richtlijnen zijn niet unaniem. De Britse aanbevelingen (NICE) en Amerikaanse aanbevelingen (AAOS en ACR) raden aan om dit type injectie niet te gebruiken bij patiënten met knieartrose. De internationale organisatie OARSi raadt het wel aan^{3,8}.
- In België worden de meeste hyaluronzuurderivaten vrij verkocht als medisch hulpmiddel. Dit statuut vereist geen strikte registratieprocedures, zodat het product sneller op de markt komt. Het enige derivaat dat als geneesmiddel is geregistreerd, is Hyalgan® (zie Repertorium 9.4.2 Hyaluronzuur). Het werkzame bestanddeel in Hyalgan® is van vogels afkomstig en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor vogelproteïnen, veren en producten op basis van eieren¹⁰.
- Knieartrose heeft een wisselend progressief beloop. Regelmatig kunnen tijdelijke verergeringen optreden, gekenmerkt door een toename van de klachten. De pijnbestrijding berust in de eerste plaats op niet-farmacologische maatregelen (functionele revalidatie, fysieke oefeningen en gewichtsverlies in geval van overgewicht) die op de lange termijn moeten worden toegepast^{3,7,9}. Op korte termijn is een farmacologische behandeling mogelijk, bijvoorbeeld met lokale NSAID's (zie Repertorium 9.4 Artrose).

Bronnen

1 Pereira TV and al, Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 2022;378:e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722. Zie ook bespreking in *Minerva*.

2 Peyron JG and al. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints, *Pathol Biol* 1974; 22(8): 31-6

3 <https://www.dynamed.com/management/injection-therapy-for-osteoarthritis-oa-of-the-knee#GUID-2B8607EB-8C9B-4BD5-BD79-E47F3672C05D>

4 Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2021;384:51-9. doi:10.1056/NEJMcp1903768

5 Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 2004;12:278-89.

6 Rutjes AW and al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91. doi:10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473

7 Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA* 2021;325:568-78. doi:10.1001/jama.2020.22171

8 Wood G and all. Osteoarthritis in people over 16: diagnosis and management—updated summary of NICE guidance. *BMJ* 2023;380:p24 | doi: 10.1136/bmj.p24

9 Samenvatting van de Kenmerken van het Product, https://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=25700&trade_family=12476

10 Bellamy N and al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.