

# Een prik in de bil bij knieartrose

Qiuke Wang, Marloe van Berkel, Ellen Tameeris-Kooiman, Jos Runhaar

**Knieartrose is de meest voorkomende vorm van artrose. Intra-articulaire injecties met corticosteroiden zijn een veel toegepaste behandeling als orale pijnstilling en oefentherapie onvoldoende werken. Een deel van de huisartsen voelt zich echter onvoldoende bekwaam om deze intra-articulaire injecties uit te voeren. Uit dit onderzoek met 145 deelnemers blijkt dat intramusculaire corticosteroidinjecties een gelijkwaardig alternatief zijn.**

Knieartrose is een veelvoorkomende aandoening die in Nederland tot veel invaliditeit leidt, met een jaarprevalentie van 42,7 per 1000 inwoners en 40.900 nieuwe gevallen in 2020.<sup>1,2</sup> Naast uitleg over de aandoening, voldoende lichamelijke activiteit, oefentherapie en gewichtsreductie, is pijnstilling onderdeel van de standaardbehandeling door huisartsen. De NHG-Standaard Pijn adviseert corticosteroidinjecties te overwegen indien orale analgetica onvoldoende helpen of als de pijn tussentijds verergert.<sup>3</sup> Het gangbaarst zijn intra-articulaire corticosteroidinjecties,<sup>3-5</sup> maar deze zijn niet zonder risico want ze kunnen leiden tot extra kraakbeenverlies of tot een infectie, al gebeurt dat laatste zeer zelden (1:3000-50.000).<sup>6,7</sup> Een ander bezwaar is dat veel huisartsen zich onvoldoende bekwaam voelen om intra-articulaire injecties uit te voeren.<sup>8,9</sup> Intramusculaire corticosteroidinjecties vormen mogelijk een alternatief. Die zijn gemakkelijker te plaatsen en geven minder risico op complicaties. Bij patiënten met heupartrose is aangetoond dat intramusculaire corticosteroidinjecties zorgen voor een klinisch relevant verschil in pijn ten opzichte van placebo.<sup>10</sup> Ons onderzoek had tot doel de non-inferioriteit aan te tonen van intramusculaire corticosteroidinjecties ten opzichte van intra-articulaire corticosteroidinjecties voor wat betreft pijnuitkomsten bij patiënten met knieartrose in de huisartsenpraktijk. Onze hypothese was dat de uitkomsten vergelijkbaar zouden zijn.

Dit artikel is een praktijkgerichte bewerking van Wang Q, Mol MF, Bos PK, Dorleijn DM, Vis M, Gussekloot J, Bindels PJ, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. Effect of intramuscular vs intra-articular glucocorticoid injection on pain among adults with knee osteoarthritis: The KIS randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e224852. Publicatie gebeurt met toestemming.

## METHODE

### Deelnemers

De inclusie vond plaats in 80 huisartsenpraktijken in Zuidwest-Nederland. Inclusiecriteria waren leeftijd  $\geq 45$  jaar, in de afgelopen 5 jaar  $\geq 1$  consult voor knieklachten gehad, symptomatische knieartrose in de afgelopen 3 maanden en in de week voor inclusie minimaal milde klachten (pijn  $\geq 3$  op een schaal van 0-10). De behandelend huisarts bepaalde of er een indicatie was voor een corticosteroidinjectie. Exclusiecriteria waren onder andere het gebruik van orale corticosteroiden of een intra-articulaire injectie in de afgelopen 6 maanden.<sup>11</sup> De medisch-ethische commissie van het Erasmus MC verleende toestemming voor dit onderzoek (MEC 2017-563).

### Interventie

We randomiseerden de deelnemers over 2 groepen [**infographic**]. Deelnemers in de interventiegroep ontvingen een intramusculaire injectie in de ipsilaterale bil met triamcinolonacetonide 40 mg. Deelnemers in de controlearm ontvingen een standaard intra-articulaire injectie in de indexknie met triamcinolonacetonide 40 mg. De injecties werden uitgevoerd door de eigen huisarts, zonder lokaal anestheticum. Vooraf werd de huisartsen een training aangeboden door een orthopedisch chirurg in het toedienen van intra-articulaire injecties. De data-analyse werd geblindeerd uitgevoerd.

### Uitkomsten

We bepaalden 2, 4 (primaire uitkomstmaat), 8, 12 en 24 weken na de injectie de pijnscore op de Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) (schaalbereik 0-100; 0 is extreme pijn). Een verschil van 10 wordt gezien als klinisch relevant;<sup>12</sup> een verschil  $\leq 7$  beschouwden we als non-inferioriteit. Bijwerkingen maten we tot 2 weken na de injectie.

## WAT IS BEKEND?

- Volgens de NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten zijn corticosteroïdinjecties een optie als de pijn tussentijds verergert of orale analgetica onvoldoende effect hebben.
- Intra-articulaire corticosteroïdinjecties zijn niet helemaal zonder risico en niet alle huisartsen voelen zich voldoende bekwaam om ze uit te voeren.

## WAT IS NIEUW?

- Intramusculaire corticosteroïdinjecties zijn een gelijkwaardig alternatief voor intra-articulaire injecties: ook zij geven een klinisch relevante verbetering.
- Intramusculaire injecties bereiken hun piekeffect later en intra-articulaire injecties geven daarom de eerste 2-4 weken misschien iets meer verlichting, maar na 24 weken is er geen verschil meer.
- De meeste patiënten prefereren een intramusculaire boven een intra-articulaire injectie.

## RESULTATEN

### Deelnemers

Tussen maart 2018 en februari 2020 meldden de deelnemende huisartsenpraktijken 267 patiënten aan, van wie er 145 werden geïncludeerd. De voornaamste redenen voor exclusie waren een te lage pijnscore (n = 43) en het ontbreken van informed consent (n = 47). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 67 jaar (SD 10) en 94 deelnemers (65%) waren vrouw. We randomiseerden 74 deelnemers naar de intramusculaire groep en 71 naar de intra-articulaire groep. Opvallend was dat meer deelnemers bij de inclusie aangaven dat ze liever een intramusculaire dan een intra-articulaire injectie zouden krijgen dan andersom

(47 vs. 19%). Er waren verder geen significante verschillen in patiëntkenmerken bij aanvang (zie ons originele artikel).<sup>11</sup>

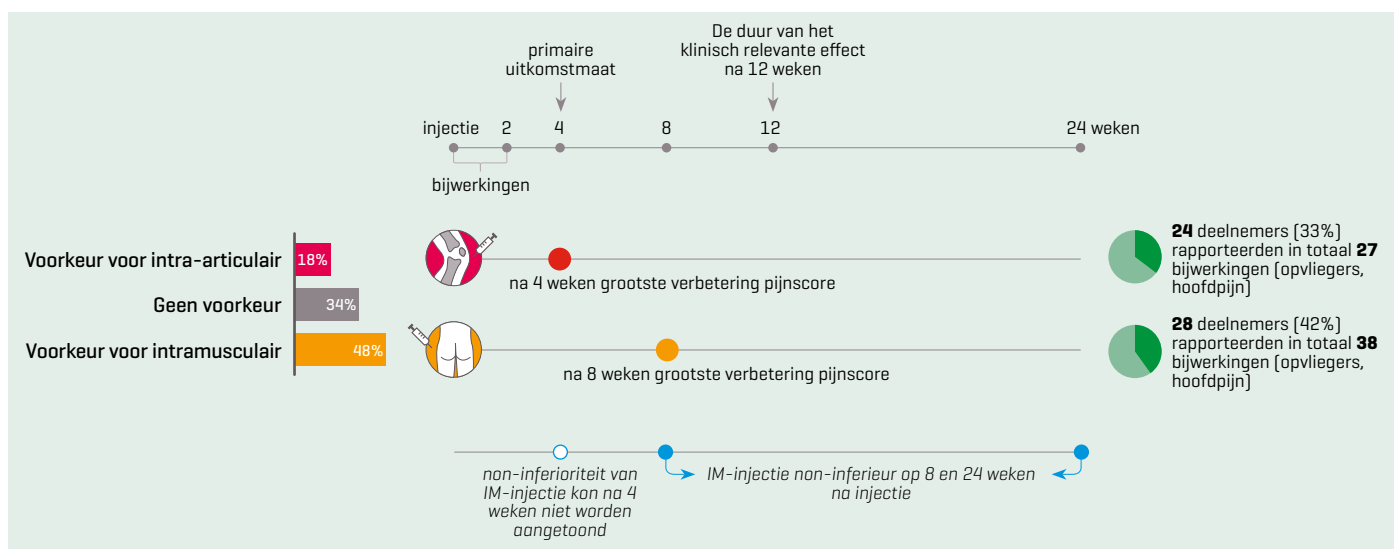
### Uitkomsten

De primaire uitkomstmaat, non-inferioriteit qua pijnscore na 4 weken van de intramusculaire injectie, kon niet worden aangetoond. Het geschatte gemiddelde verschil in KOOS-pijnscore tussen de 2 groepen was op dat moment -3,4 (95%-BI -10,1 tot 3,3) en de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval lag voorbij de non-inferioriteitsmarge. In beide groepen verbeterde de KOOS-pijnscore gedurende de hele follow-upperiode van 24 weken; de grootste verbetering in pijnscore trad op na 8 weken voor de intramusculaire groep en na 4 weken voor de intra-articulaire groep. Beide groepen toonden klinisch relevante verbeteringen ten opzichte van baseline tot 12 weken na de injectie. Er was geen statistisch significant noch klinisch relevant verschil tussen de 2 groepen in KOOS-pijnscore gedurende de follow-up. Intramusculaire injectie was non-inferieur tot intra-articulaire injectie op 8 en 24 weken na de injectie [infographic]. In beide groepen trad over de gehele onderzoeksperiode een significante verbetering op van gewrichtsklachten, functie, stijfheid, sportniveau en kwaliteit van leven. Zie voor een uitgebreide weergave van de resultaten het originele artikel.<sup>11</sup>

### Bijwerkingen en co-interventies

In de eerste 2 weken na de injectie rapporteerden 24 deelnemers (33%) van de intramusculaire groep en 28 deelnemers (42%) in de intra-articulaire groep bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen waren opvliegers (intramusculair 10% versus intra-articulair 21%) en hoofdpijn (intramusculair 14% versus intra-articulair 18%). Alle bijwerkingen werden geclassificeerd als niet-ernstig [infographic]. In beide groepen rapporteerden de deelnemers 4 weken na de injecties dat ze

## Infographic





Intramusculaire corticosteroïdinjecties zijn een gelijkwaardig alternatief voor intra-articulaire injecties.

Foto: Shutterstock

minder orale analgetica gebruikten (intramusculair 13% versus intra-articulair 11%). Gedurende de 24 weken follow-up kregen 4 deelnemers (6%) in de intramusculaire groep en 9 deelnemers (14%) in de intra-articulaire groep een additionele intra-articulaire corticosteroïdinjectie. In de intra-articulaire groep kregen 4 deelnemers deze additionele injectie in de eerste 8 weken, versus 0 in de intramusculaire groep.

### BESCHOUWING

We kunnen niet uitsluiten dat bij een deel van de patiënten een intramusculaire injectie na 4 weken minder pijnstilling geeft dan een intra-articulaire injectie, en dat dit verschil klinisch relevant is. Onze primaire uitkomstmaat is dus niet aangetoond, maar non-inferioriteit van intramusculaire ten opzichte van intra-articulaire injecties op het gebied van pijnvermindering na 8 en na 24 weken is wél aangetoond. Een deel van de verklaring is dat intra-articulaire injecties hun piekeffect na 4 weken bereikten en intramusculaire injecties pas na 8 weken. Beide leidden in de eerste 12 weken na de injectie tot een klinisch relevante verbetering van de pijn. De intra-articulaire injecties hadden iets meer bijwerkingen, hoewel geen hiervan ernstig waren.

Dit is het eerste onderzoek naar de effectiviteit van intramusculaire versus intra-articulaire corticosteroïdinjecties als pijnbestrijding bij knieartrose. In eerder onderzoek is de effectiviteit van intramusculaire injecties als pijnbestrijding bij heupartrose aangetoond ten opzichte van placebo.<sup>10</sup> Wij zagen

in beide onderzoeksgroepen een verbetering van de pijnklachten ten opzichte van de aanvangsmeting, al verbeterde de pijn na een intra-articulaire injectie sneller (piek na 2-4 weken) dan na een intramusculaire injectie (piek na 8 weken). De pijnverlichting in onze intra-articulaire groep was vergelijkbaar met de pijnverlichting door intra-articulaire injecties in andere onderzoeken.<sup>13,14</sup>

### Sterke punten en beperkingen

Een beperking van ons onderzoek was dat het niet mogelijk was om artsen en deelnemers te blinderen. Bovendien hebben we geen placebogroep ingezet. In beide onderzoeksgroepen kan de pijnverlichting voor een deel dus een gevolg zijn van het placebo-effect.

Sterke punten zijn het behalen van volledige inclusie volgens de sample-sizeberekening en de lage uitval. De multicentrische opzet van het onderzoek vergroot de generaliseerbaarheid. De onderzoekspopulatie was een representatieve afspiegeling van patiënten met knieartrose in de huisartsenpraktijk.

### IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK

Huisartsen kunnen zowel intramusculaire als intra-articulaire injectie met een corticosteroïd overwegen wanneer patiënten met knieartrose tussentijds ergere pijn krijgen of onvoldoende baat hebben bij orale pijnstillers. Bij sommige patiënten zal een intramusculaire injectie 2, 4 en 12 weken na de injectie misschien minder effect hebben dan een intra-articulaire

injectie. Bij de keus moet echter ook rekening gehouden worden met de bijwerkingen, de voorkeur van de patiënt en de vaardigheden van de clinicus. Bespreek met de patiënt dat zowel intramusculaire als intra-articulaire injecties binnen 12 weken een klinisch relevante verbetering geven, maar dat dat effect na een intramusculaire injectie wat later optreedt. Intramusculaire injecties zijn een veilig alternatief voor intra-articulaire injecties; in geen van beide onderzoeksgroepen traden ernstige bijwerkingen op. Kortom: intramusculaire injectie met corticosteroiden is een gelijkwaardige optie als aanvullende pijnstilling bij patiënten met knieartrose nodig is. ■

## LITERATUUR

1. RIVM. Artrose: Leeftijd en geslacht (2022). [https://vzinfo.nl/artrose/leeftijd-en-geslacht,geraadpleegd augustus 2022](https://vzinfo.nl/artrose/leeftijd-en-geslacht,geraadpleegd%20augustus%2022).
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-59.
3. Belo JN, Bierma-Zeinstra SM, Kuijpers T, Opstelten W, Van den Donk M, Weischer PJ, et al. NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten. Utrecht: NHG, 2020.
4. Samuels J, Pillinger MH, Jevsevar D, Felson D, Simon LS. Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2021;29:8-16.
5. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:220-33.
6. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967-75.
7. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, Hirst P, Paul A. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee: A survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol* 2003;22:386-90.
8. Spruit E, Mol MF, Bos PK, Bierma-Zeinstra SM, Krastman P, Runhaar J. Self-assessment of competence and referral behavior for musculoskeletal injections among Dutch general practitioners. *J Clin Med* 2020;9:1880.
9. Jochemsen-van der Leeuw R. Verantwoorde musculoskeletale injecties door vaardige huisartsen: de pijn voorbij? *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1090-6.
10. Dorleijn DM, Luijsterburg PA, Reijman M, Kloppenburg M, Verhaar JA, Bindels PJ, et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: a 12-week blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:875-82.
11. Wang Q, Mol MF, Bos PK, Dorleijn DM, Vis M, Gussekloo J, Bindels PJ, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. Effect of intramuscular vs intra-articular glucocorticoid injection on pain among adults with knee osteoarthritis: The KIS randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e224852.
12. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:64.
13. Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, Kraus VB, Berenbaum F, Lieberman JR, et al. Effects of a single intra-articular injection of a microsphere formulation of triamcinolone acetonide on knee osteoarthritis pain: a double-blinded, randomized, placebo-controlled, multinational study. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100:666-77.
14. Deyle GD, Allen CS, Allison SC, Gill NW, Hando BR, Petersen EJ, et al. Physical therapy versus glucocorticoid injection for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2020;382:1420-9.

Wang Q, Van Berkel M, Tameeris-Kooiman E, Runhaar J. Een prik in de bil bij knieartrose. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-2118-2.  
Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam: Q. Wang, student. M. van Berkel, aiotho. E. Tameeris-Kooiman, student: e.tameeris@erasmusmc.nl; dr. J. Runhaar: huisarts-onderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.