

**Belangrijkste wijzigingen**

- De standaard is een samenvoeging van de standaarden Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (M67) en Niet-traumatische knieproblemen bij kinderen en adolescenten (M65), omdat sommige aandoeningen (zoals het patellofemorale pijnsyndroom) in verschillende leeftijdsgroepen voorkomen.
- De Bakerse cyste wordt niet apart besproken, omdat deze meestal is gereleerd aan knieartrose.
- Genua vara en genua valga worden niet meer besproken, omdat standsafwijkingen meestal geen klachten geven.

**Kernboodschappen**

- Bij de meeste knieaandoeningen kan worden volstaan met voorlichting en adviezen.
- Bij pijnklachten van de knie bij kinderen en adolescenten wordt geadviseerd om activiteiten die pijn uitlokken te verminderen. Dit advies sluit aan bij de gangbare praktijk, maar is niet wetenschappelijk onderbouwd.
- Knieartrose is een klinische diagnose, waarbij in de huisartsenpraktijk beeldvormend onderzoek niet wordt aanbevolen.
- Bij knieartrose stimuleert de huisarts een actieve leefstijl van de patiënt.
- Voedingssupplementen (glucosamine, chondroïtine) worden niet aanbevolen voor de behandeling van knieartrose.

**INLEIDING**

De NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van knieklachten die niet het directe gevolg zijn van een trauma. Deze standaard vervangt de NHG-Standaarden Niet-traumatische knieproblemen bij

NHG-Werkgroep Niet-traumatische knieklachten. NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten. Huisarts Wet 2016;59(2):62-6.

De NHG-Werkgroep Niet-traumatische knieklachten bestond uit (in alfabetische volgorde): Belo JN, Bierma-Zeinstra SMA, Kuijpers T, Opstelten W, Van den Donk M, Weisscher PJ, Wildervanck-Dekker CMJ.

De standaard en de noten zijn herzien ten opzichte van de vorige versie van de NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij kinderen en adolescenten, Huisarts Wet 2009;52(7):332-41, en de vorige versie van de NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen, Huisarts Wet 2008;51(5):229-40.

volwassenen en Niet-traumatische knieproblemen bij kinderen en adolescenten. Samen met de NHG-Standaard Traumatische knieklachten vormt deze standaard een tweeluik over knieklachten in de huisartsenpraktijk (zie [tabel 1]). In deze standaard worden de zes in [tabel 1] genoemde niet-traumatische knieklachten besproken.

**ACHTERGRONDEN****Begrippen**

**Knieartrose** (synoniem: gonartrose): degeneratieve aandoening van de knie die wordt gekenmerkt door pijn, zowel bij het begin van een beweging (startpijn) als tijdens belasting. Hierdoor kunnen beperkingen ontstaan in het dagelijks functioneren. Er kan sprake zijn van structurele kraakbeen- of botveranderingen, waarvan de relatie met de klachten vaak onduidelijk is. In de huisartsenpraktijk is knieartrose een klinische diagnose.

**Patellofemorale pijnsyndroom:** complex van klachten en symptomen, gekenmerkt door kniepijn achter, onder of rondom de patella, of symptomen zoals crepitaties, stijfheid, zwelling of een instabiliteitsgevoel. De aandoening komt soms dubbelzijdig voor. De pijn is vooral

aanwezig tijdens en na belasting (sport of traplopen) en bij zitten met gebogen knieën (theaterfenomeen).

**Bursitis prepatellaris:** acute of chronische ontsteking van de bursa prepatellaris, gekenmerkt door een fluctuerende, soms pijnlijke zwelling op de patella.

**Iliotibiale bandsyndroom ('lopersknie'):** overbelastingsblessure van het distale deel van de tractus iliotibialis, die loopt van de crista iliaca naar de laterale condyl van de tibia, gekenmerkt door pijn ter hoogte van de laterale femurcondyl, die optreedt bij belasting en doorgaans in rust verdwijnt.

**Jumper's knee (synoniem: patellatendinopathie; 'springersknie'):** aandoening van de knie, waarbij de patellapees is aangedaan, gekenmerkt door pijn aan de voorzijde van de knie, veelal na belasting.

**Ziekte van Osgood-Schlatter:** apofysitis tuberositas tibia waarbij een kleine partiële avulsiefractuur kan optreden. De ziekte komt vooral voor bij kinderen tussen acht en vijftien jaar en wordt gekenmerkt door lokale pijn, zwelling en gevoeligheid.

**Epidemiologie**

Knieklachten zijn, na nek- en rugklachten, de meestvoorkomende klach-

**Inbreng van de patiënt**

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

**Afweging door de huisarts**

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

**Delegeren van taken**

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kan de huisarts delegeren aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkspraken waarin is vastgelegd in welke situaties zij de huisarts moeten raadplegen, en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Evenmin bevatten standaarden gedetailleerde aanwijzingen over de beoordeling van het spoedeisende karakter van een hulpvraag als de patiënt zich telefonisch meldt bij de triagist tijdens avond-, nacht- en weekenddiensten of bij de praktijkassistente tijdens praktijktaken. Meer gedetailleerde informatie hierover is te vinden in de NHG-TriageWijzer. Ook bij telefonische spoedbeoordeling geldt dat de huisarts verantwoordelijk blijft en moet toezien op de kwaliteit.

**Tabel 1** Tweedeling NHG-Standaarden over de knie

NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten	NHG-Standaard Traumatische knieklachten
knieartrose	contusie, distorsie
patellofemorale pijnsyndroom	collateraal bandletsel
bursitis prepatellaris	kruisbandletsel
iliotibiale bandsyndroom	meniscusletsel
jumper's knie	patellaluxati
ziekte van Osgood-Schlatter	

ten van het bewegingsapparaat in de huisartsenpraktijk. De incidentie van (traumatische en niet-traumatische) knieklachten is 33,5 per 1000 personen per jaar en de prevalentie 32,2 per 1000 personen per jaar.

Van de knieklachten komt knieartrose het meest voor: de jaarprevalentie bedraagt 22,6 per 1000 personen. Na de middelbare leeftijd neemt de prevalentie sterk toe, vooral bij vrouwen. Knieartrose is de meestvoorkomende chronische gewrichtsaandoening.

De meestgestelde diagnosen bij kinderen en adolescenten zijn aandoeningen aan de voorzijde van de knie, waaronder het *patellofemorale pijnsyndroom* (PFPS) en de *ziekte van Osgood-Schlatter*.<sup>1</sup>

### Etiologie, pathofysiologie en symptomatologie

Veelal zijn de pathofysiologische mechanismen van de in deze standaard besproken aandoeningen onduidelijk.

*Knieartrose* kan ontstaan door een combinatie van factoren. Zowel genetische factoren, constitutionele factoren (zoals vrouwelijk geslacht, veroudering, overgewicht) als lokale biomechanische factoren (zoals werkgerelateerde belasting en knietrauma's) kunnen in meer of mindere mate het ontstaan van knieartrose beïnvloeden. Bij knieartrose is de belangrijkste verandering een vermindering van de dikte en kwaliteit van het kraakbeen. Het onderliggende (subchondrale) bot verdikt en aan de randen van het gewricht vindt osteofytvorming plaats. Daarnaast ontstaat een chronische ontsteking van het synoviale weefsel. Het gevolg van deze processen is een onregelmatig gewrichtsoppervlak, benige verbreding van het gewricht, mogelijke verdikking van het gewrichtskapsel en soms ophoping van synoviale vloeistof (hydrops). De klini-

sche manifestaties zijn pijn, bewegingsbeperking en op den duur verlies van functie. De ernst van de pijn op een bepaald tijdstip is slechts in geringe mate gerelateerd aan de radiologische ernst, maar de progressie van klachten over de tijd is doorgaans wel gerelateerd aan radiologische progressie. De artrose kan zich in de gehele knie voordoen, maar kan zich ook beperken tot het patellofemorale compartiment of het mediale of laterale tibiofemorale compartiment. Bij knieartrose kan sprake zijn van tijdelijke verergeringen.

Als symptoom van knieartrose kan een *Bakerse cyste* ontstaan. Dit is een meestal niet-pijnlijke, fluctuerende zwelling in de knieholte. Een Bakerse cyste ontstaat waarschijnlijk doordat een zwakke plek in het kapsel vanuit het kniegewricht met vocht wordt gevuld als gevolg van een overproductie van synoviale vloeistof (hydrops), die door een ventielmechanisme moeilijk kan terugvloeien in het gewricht. Behalve door knieartrose, kan overproductie van synoviale vloeistof ook veroorzaakt worden door een al dan niet symptomatische intra-articulaire afwijking, zoals reumatoïde artritis of een meniscusletsel. Zolang de onderliggende oorzaak van de overproductie van synoviale vloeistof niet is weggenomen, zal de aandoening in wisselende mate aanwezig blijven.

*Bursitis prepatellaris* is meestal het gevolg van stoten of veel knielen, zoals dat voorkomt bij bepaalde beroepen (stratenmakers, stoffeerders) of sporten (judo, worstelen). Er bestaan twee vormen: een acute en een chronische vorm. De acute vorm wordt gekenmerkt door een ontsteking, die meestal aseptisch is. Van een chronische vorm is sprake als de zwelling na een aantal weken nog aanwezig is of frequent recidiveert.

Het *iliotibiale bandsyndroom* ontstaat door irritatie van de tractus iliotalialis over de laterale femurcondyl. De aandoening komt vooral voor bij duursporters, zoals duurlopers en toerfietzers. De pijn treedt op als de tractus iliotalialis naar voren schuift over de condyl bij kniestrekking en naar achteren bij kniebuiging. Het (pijnlijke) moment treedt op bij iets minder dan 30 graden kniebuiging.

Pijnklachten van de knie bij kinderen en adolescenten doen zich in de meeste gevallen voor aan de voorzijde van de knie. De meeste pijnklachten hebben hun origine in het strekapparaat, dat gevormd wordt door het continuüm van musculus quadriceps, patella, patellapees en tuberositas tibiae. Het gaat daarbij vooral om de volgende extra-articulaire aandoeningen: het patellofemorale pijnsyndroom, de jumper's knie en de ziekte van Osgood-Schlatter.

Als oorzaak van het *patellofemorale pijnsyndroom* worden belasting, trauma of verminderde spierkracht genoemd. Er zijn geen aanwijzingen dat het patellofemorale pijnsyndroom overgaat in knieartrose.

Sportbeoefening waarbij veel gesprongen wordt, zoals volleybal of basketbal, is veelal verantwoordelijk voor het ontstaan van een *jumper's knie*. Een verstoord evenwicht tussen belasting en belastbaarheid speelt waarschijnlijk een belangrijke rol. Bij de jumper's knie is de aanhechting van de patellapees aan de onderpool van de patella vaker aangedaan dan de aanhechting aan de bovenpool van de patella of aan de tuberositas tibiae.

Verondersteld wordt dat de *ziekte van Osgood-Schlatter* het gevolg is van herhaalde tractie van de patellapees ter hoogte van de tuberositas tibiae. De aandoening is gerelateerd aan de groeispurt en komt vaker voor bij actief sportende kinderen, vooral bij jongens.<sup>2</sup>

### Prognose en natuurlijk beloop

*Knieartrose* heeft een wisselend progressief beloop. Regelmatig kunnen tijdelijke verergeringen optreden, gekenmerkt door een toename van de klachten en symptomen. Zodra de aandoening zich

eenmaal heeft ontwikkeld, is verbetering van de structuur van het kraakbeen zeldzaam. Vermindering van pijn en beperkingen komt echter wel voor.

Het *patellofemorale pijnsyndroom* kan een langdurig beloop hebben: na 1 jaar heeft ongeveer 60% van de patiënten nog klachten, na 6 jaar is dit nog ongeveer 40%.

Wanneer de luxerende factor bij *bursitis prepatellaris* wordt weggenomen, heeft de aandoening een gunstige prognose en kan herstel binnen enkele weken optreden. Ook de prognose van het *iliotibiale bandsyndroom* is gunstig: na aanpassing van de belasting en verbetering van de statiek die tot het syndroom geleid hebben kan binnen enkele weken tot maanden herstel optreden. *Jumper's knee* heeft een gunstige prognose, bij sporters kunnen echter langdurig lichte klachten blijven bestaan.

De klachten bij de *ziekte van Osgood-Schlatter* kunnen enkele maanden tot twee jaar aanhouden en gaan vrijwel altijd over na de groeispurt.<sup>3</sup>

## RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

### Alarmsymptomen

Bij een acuut ontstaan van de klachten, gewrichtspijn in rust, zwelling, warmte, roodheid, bewegingsbeperking en/of koorts kan sprake zijn van een (septische) artritis en kan de huisarts van het hier voorgestelde diagnostische traject afwijken (zie de NHG-Standaard Artritis).

De klacht van de patiënt is meestal pijn in of bij de knie. De huisarts moet erop bedacht zijn dat knieklachten een uiting kunnen zijn van een aandoening in de heup.

### Anamnese

De huisarts besteedt aandacht aan:

- pijn: lokalisatie, duur en beloop;
- zwelling;
- slotverschijnselen: 'op slot zitten' of niet meer recht kunnen krijgen van de knie;
- ochtendstijfheid en startpijn;
- omstandigheden die de klachten verergeren (bijvoorbeeld hurken, knielen, bewegen, traplopen, sporten);
- omstandigheden die de klachten ver-

minderen (bijvoorbeeld rust of strekken van de knie);

- relatie met (beroeps)werkzaamheden;
- functiebeperkingen en belemmeringen in het dagelijks leven;
- voorgeschiedenis (knieklachten of een knietrauma in het verleden);
- zelfzorg (medicatie, rust, tape of brace).

### Lichamelijk onderzoek

Bij pijnklachten van de knie worden naast de knieën ook de enkels en heupen onderzocht om aandoeningen van deze gewrichten uit te sluiten. De huisarts laat de patiënt de benen geheel ontbloten, let op links-rechtsverschillen en verricht het volgende onderzoek:

- inspectie (staand):
  - standsafwijkingen, asymmetrie;
  - atrofie van de m. quadriceps;
  - zwelling: lokaal of diffuus, ventraal of dorsaal;
  - verbreding van het gewricht;
- inspectie, palpatie en bewegingsonderzoek (in rugligging):
  - roodheid en temperatuur van de knie;
  - drukpijn over de gewrichtsspleet;
  - drukpijn patella en tuberositas tibiae;
  - zwelling palpabel in de knieholte;
  - ballottement van de patella;
  - crepitaties bij bewegingsonderzoek;
  - actieve en passieve flexie en extensie: beperkt, pijnlijk;
  - rotaties heup.

Provocatietesten voor het stellen van de diagnoses *patellofemorale pijnsyndroom* en *jumper's knee* worden niet aanbevolen.<sup>4</sup>

### Aanvullend onderzoek

Bij het vermoeden van osteochondritis dissecans, osteomyelitis of een maligniteit wordt beeldvormend onderzoek en/of laboratoriumonderzoek aangevraagd.<sup>5</sup>

Beeldvormend onderzoek (zoals röntgenfoto of MRI-scan) voor het vaststellen of uitsluiten van *knieartrose*, *patellofemorale pijnsyndroom*, *bursitis prepatellaris*, *iliotibiale bandsyndroom*, *jumper's knee* en *ziekte van Osgood-Schlatter* wordt niet aanbevolen, omdat de relatie tussen afwijkingen, gevonden bij beeldvormend

onderzoek, en de klachten van de patiënt vaak onduidelijk is.<sup>6,7</sup>

### Evaluatie

De huisarts overweegt de volgende diagnosen:

*Knieartrose*: waarschijnlijk bij aanwezigheid van de volgende drie criteria:

- leeftijd > 45 jaar;
- aan activiteiten gerelateerde kniepijn;
- geen of kortdurende ochtendstijfheid (< 30 minuten).

De volgende bevindingen maken de diagnose knieartrose waarschijnlijker:

- verminderde flexie of extensie;
- crepitaties bij bewegingsonderzoek;
- gevoeligheid van de gewrichtsspleet;
- benige verbreding van het kniegewricht.<sup>6</sup>

*Patellofemorale pijnsyndroom*: bij pijn op, achter of rond de patella zonder aanwijzingen voor andere aandoeningen. De pijn vererget vaak bij lang zitten met gebogen knieën, hurken, knielen, traplopen of fietsen (met tegenwind) en vermindert bij rust en strekken van de knie.

*Bursitis prepatellaris*: bij een fluctuerende, prepatellair gelokaliseerde zwelling, al dan niet rood of pijnlijk. Indien dit gepaard gaat met koorts, uitbreidende roodheid, zwelling en pijn is er een vermoeden van een bacteriële infectie.

*Iliotibiale bandsyndroom*: bij pijn ter hoogte van de laterale femurcondyl tijdens of na het sporten.

*Jumper's knee*: bij pijn ter hoogte van de patellapees, vooral na belasting, zoals springen. Bij lichamelijk onderzoek is er drukpijn op de patellapees ter hoogte van de onderrand van de patella of van de tuberositas tibiae of op de quadricepspees ter hoogte van de bovenrand van de patella.

*Ziekte van Osgood-Schlatter*: bij pijn tijdens of na sporten, (druk)pijnlijke zwelling ter hoogte van tuberositas tibiae, veelal unilateraal.

Andere diagnoses waarop de huisarts alert dient te zijn: *meniscusletsel*: knietrauma in het verleden, recidiverende hydrops, al dan niet met slotverschijnselen (zie de NHG-Standaard Traumatische knieklachten); *referred pain* (pijn veroorzaakt door aandoening buiten de knie, bijvoorbeeld de heup); afwijkingen bij bewegingsonderzoek van de heup.

Minder vaak voorkomende aandoeningen zijn: jicht, andere inflammatoire artriten en septische artritis (zich vaak uitend door een warm, gezwollen gewricht, zie NHG-Standaard Artritis). Daarnaast moet de huisarts alert zijn op maligniteiten, juveniele artritis en osteochondritis dissecans (vallen buiten het bestek van deze standaard).

### RICHTLIJNEN BELEID

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in aanbevelingen voor het beleid bij knieartrose en de overige klachten van de knie (*patellofemorale pijnsyndroom, bursitis prepatellaris, iliotibiale bandsyndroom, jumper's knee* en *ziekte van Osgood-Schlatter*).

#### Knieartrose

Voorlichting en adviezen ten aanzien van lichaamsbeweging en gewichtsreductie en het voorschrijven van analgetica vormen de kern van de aanpak van artrose, waarbij gericht wordt geëvalueerd of de toegepaste interventies het beoogde effect hebben.

#### Voorlichting en adviezen

De huisarts legt uit dat het beloop wisselend is en dat perioden met veel klachten worden afgewisseld met perioden met weinig klachten. Daarnaast worden de volgende adviezen gegeven:

- Adviseer patiënten regelmatige en voldoende intensieve lichaamsbeweging (bijvoorbeeld ten minste een half uur matig intensief bewegen per dag) ter vermindering van pijn en verbetering van het functioneren. Deze lichaamsbeweging dient te bestaan uit een combinatie van oefeningen gericht op mobiliteit, spierkracht en uithoudingsvermogen.
- Bespreek met de patiënt de wijze waarop een oefenprogramma kan worden gestart (individueel of onder

begeleiding). Dit hangt onder andere af van de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Zie voor een voorbeeld van een oefenprogramma [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl).<sup>8</sup>

- Bespreek met patiënten met overgewicht of obesitas (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) de mogelijkheid om deel te nemen aan interventies gericht op gewichtsreductie, zoals dieet en oefentherapie. Betrek, gegeven de beperkte voordelen van gewichtsreductie, de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Voor het kiezen van de interventies en aanpak wordt verwezen naar de NHG-Standaard Obesitas uit 2010 en naar de NHG-Zorgmodules Leefstijl uit 2015.<sup>9</sup>
- Benadruk dat een positief effect van lichaamsbeweging weer kan verdwijnen als de activiteiten worden gestaakt.
- Instrueer patiënten contact op te nemen bij verergering van de klachten of als adviezen moeilijk zijn uit te voeren.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting, kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over knieartrose op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

#### Niet-medicamenteuze behandeling

Bespreek met de patiënt de mogelijkheid van het starten van een oefenprogramma onder begeleiding van een fysiotherapeut bij onvoldoende effect van het advies om voldoende lichaamsbeweging te verkrijgen.<sup>8</sup>

Patiënten kunnen hulpmiddelen, zoals het gebruik van een wandelstok (aan de gezonde zijde) of rollator, overwegen als ondersteuning van hun behandeling als zij klachten ondervinden bij activiteiten in het dagelijkse leven. Verwijs hiervoor eventueel naar een fysiotherapeut of ergotherapeut.<sup>10</sup>

Het gebruik van braces en orthesen wordt niet aanbevolen voor patiënten met knieartrose.<sup>10</sup>

Glucosamine en chondroïtine wor-

den niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met knieartrose.<sup>11</sup>

#### Medicamenteuze behandeling

Ter ondersteuning van de algemene adviezen kan een analgeticum worden geadviseerd. Zie hiervoor de NHG-Standaard Pijn.<sup>12</sup>

Bespreek met de patiënt bij een tussentijdse verergering of bij onvoldoende pijnvermindering met analgetica de toediening van intra-artculaire corticosteroideninjecties. Geef daarbij aan dat de effecten meestal kortdurend zijn (< 3 weken) en dat er soms bijwerkingen kunnen optreden. Geef bijvoorbeeld 4 mg bètamethason of 20 tot 40 mg triamcinolonacetonide, maximaal 4 keer per jaar met een interval van minimaal 6 weken tussen de injecties.<sup>13</sup>

Intra-artculaire injecties met hyaluronzuur worden niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met knieartrose.<sup>14</sup>

#### Controles en verwijzing

Evalueer het effect van de gegeven adviezen en niet-medicamenteuze behandelingen na drie maanden en evalueer medicamenteuze adviezen na een tot twee weken.

Bij knieartrose die samenhangt met het werk verwijst de huisarts de patiënt naar de bedrijfsarts om eventuele aanpassing van het werk te bespreken.

Bij patiënten met slotverschijnselen kan verwijzing naar de orthooped voor arthroscopische interventie (met of zonder debridement) worden overwogen.<sup>15</sup>

Patiënten met knieartrose die ondanks maximale conservatieve behandeling ernstige klachten en belemmeringen in het dagelijks functioneren houden, worden naar een orthopedisch chirurg verwezen voor het bespreken van de mogelijkheid van een knieervangende operatie.

Patiëntkenmerken (waaronder leeftijd, geslacht, overgewicht/obesitas en comorbiditeit) zijn in principe geen reden om niet te verwijzen naar de orthopedisch chirurg.<sup>16</sup> Overweeg bij polyartrose verwijzing naar de reumatoloog.

### Overige aandoeningen van de knie

De kern van het beleid bij de overige knieklachten (*patellofemorale pijnsyndroom*, *bursitis prepatellaris*, *iliotibiale bandsyndroom*, *jumper's knee* en *ziekte van Osgood-Schlatter*) is de belasting en belastbaarheid op elkaar af te stemmen. Dit is afhankelijk van het inspanningsniveau en de wensen van de patiënt.

#### Voorlichting en advies

De huisarts geeft de volgende informatie en adviezen:<sup>17,18,19</sup>

- Geef informatie over aard en beloop van de aandoening (zie achtergronden).
- Adviseer (sport)activiteiten die de pijn uitlokken zo mogelijk gedurende een tot twee maanden te verminderen.
- Adviseer de patiënt desgewenst bewegingsalternatieven te vinden die minder pijn veroorzaken, bijvoorbeeld zwemmen of fietsen. Het is immers van belang te voorkomen dat de algehele conditie achteruitgaat. De belasting dient te worden afgestemd op de belastbaarheid en de pijnklachten van de patiënt.
- Leg uit dat bewegen met pijn (aan de voorzijde) van de knie op zich geen kwaad kan. Als de pijn echter tijdens en na belasting duidelijk toeneemt, kan het zinvol zijn de belasting te verminderen.
- Adviseer de (sport)activiteiten weer geleidelijk op te voeren als de klachten na een tot twee maanden zijn verminderd.
- Adviseer bij een *bursitis prepatellaris* in het geval van pijn en roodheid om de knie gedurende een tot twee weken zo min mogelijk te belasten. Indien door sport of beroep een verhoogde kans op recidieven bestaat, worden kniebeschermers geadviseerd.
- Vertel de patiënt met de *ziekte van Osgood-Schlatter* dat de zwelling ter hoogte van de tuberositas tibiae langdurig kan blijven bestaan nadat de pijnklachten verdwenen zijn. De

klachten duren meestal enkele maanden en gaan vrijwel altijd over na de groeispurt.

In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over de betreffende knieaandoeningen op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

#### Niet-medicamenteuze behandeling

Voor de behandeling van het *patellofemorale pijnsyndroom* kan oefentherapie worden overwogen. Zie voor een voorbeeld van een oefenprogramma [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl).<sup>20</sup>

Andere behandelingen zoals tappen, steunzolen en shockwave worden niet aanbevolen.<sup>21,22,23</sup>

Wanneer een niet-bacterieel ontstoken *bursa prepatellaris* functioneel storend is, kan worden overwogen de inhoud te aspireren.<sup>24</sup>

#### Medicamenteuze behandeling

Ter ondersteuning van de algemene adviezen kan indien gewenst een analgeticum worden geadviseerd, voor een periode van één week. Deze behandeling kan zo nodig met één of twee weken worden verlengd. Zie hiervoor de NHG-Standaard Pijn.<sup>17,18,19,24,26</sup>

Injecties met corticosteroiden worden niet aanbevolen vanwege het ontbreken van bewijs voor de effectiviteit, terwijl er wel bijwerkingen kunnen optreden.<sup>17-19,24</sup>

Indien bij een *bursitis prepatellaris* sprake is van een toenemende lokale roodheid en algemene verschijnselen, zoals koorts en malaise, houdt de huisarts rekening met de mogelijkheid van een bacteriële infectie. Zie voor behandeling hiervan de NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties.<sup>27</sup>

#### Controles

De huisarts vraagt de patiënt na vier tot zes weken contact op te nemen als de klachten onvoldoende verbeterd zijn. Ga na in hoeverre het gelukt is de activiteiten te verminderen. De periode waarin de activiteiten worden verminderd of gestaakt, kan steeds met een tot twee maanden worden verlengd. Ter preventie van recidieven van pijnklachten aan de knie lijkt vooral het op elkaar afstemmen van belasting en belastbaarheid een belangrijke factor.

#### Verwijzing

Wijs patiënten met sportgerelateerde klachten die intensief sporten bij onvoldoende herstel of bij recidiverende klachten op de mogelijkheid een (sport)fysiotherapeut te raadplegen voor adviezen en begeleiding met betrekking tot de hervatting en opbouw van de sportbeoefening, de techniek en het materiaal.

Verwijzing naar een orthopedisch chirurg of sportarts bij *bursitis prepatellaris*, *patellofemorale pijnsyndroom*, *jumper's knee* of de *ziekte van Osgood-Schlatter* wordt niet aanbevolen.

Verwijs de patiënt naar de bedrijfsarts bij werkgerelateerde klachten.

Verwijs patiënten op korte termijn naar de tweede lijn bij vermoeden van osteochondritis dissecans of een maligniteit. Verwijs de patiënt nog dezelfde dag bij vermoeden van een bacteriële artritis (zie NHG-Standaard Artritis) of een osteomyelitis.

### TOTSTANDKOMING EN METHODEN

Zie voor het deel *Totstandkoming en methoden* de webversie van deze standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

© 2016 Nederlands Huisartsen Genootschap

## NOTEN

### Effectgrootte

Bij de resultaten van therapeutisch onderzoek wordt vaak een effectgrootte (Standardized Mean Difference (SMD)) weergegeven. Dit is een gestandaardiseerde maat die het verschil weergeeft tussen het effect van de behandeling in de interventiegroep en dat van de behandeling in de controlegroep, uitgedrukt in een gepoolde standaarddeviatie bij aanvang van het onderzoek. In deze NHG-Standaard beschouwen we een verschil als klinisch relevant bij een SMD van 0,5 voor continue uitkomstmaten, en bij 25% relatieve risicoreductie (RRR) (corresponderend met een RR van 0,75 of 1,25) voor dichotome uitkomstmaten (voor aanvullende informatie zie *Totstandkoming en methoden*).

### 1 Epidemiologie Incidentie en prevalentie

De incidentie van klachten en symptomen van de knie (L15) bedraagt in Nederland 33,5 per 1000 personen per jaar en de jaarprevalentie bedraagt 32,3 per 1000 personen. Tot middelbare leeftijd zijn incidentie en prevalentie bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk (mogelijk vooral beroeps- en sportgerelateerd). Vanaf de leeftijd van 45 jaar worden knieklachten vaker bij vrouwen (vooral door knieartrose) waargenomen [Nielen 2012]. In de Nederlandse morbiditeitsregistratiesystemen worden de meeste niet-traumatische knieklachten niet per diagnose gecodeerd, met uitzondering van knieartrose en Osgood-Schlatter/andere osteochondropathie.

#### Incidentie en prevalentie van knieartrose

De incidentie van een nieuwe episode van knieartrose (L90) bedraagt in Nederland 3,3 per 1000 personen per jaar, de jaarprevalentie bedraagt 22,6 per 1000 personen. Bij vrouwen komt knieartrose ongeveer twee keer zo vaak voor als bij mannen. Tot de leeftijd van 45 jaar wordt knieartrose zelden vastgesteld; daarna nemen incidentie en prevalentie sterk toe (incidentie in de leeftijdsgroepen van 45-64 jaar, 65-74 jaar, 75-84 jaar en  $\geq 85$  jaar bij mannen respectievelijk 3,4, 7,6, 12,2 en 8,8, bij vrouwen respectievelijk 5,4, 12,0, 20,1 en 19,6 per 1000 personen per jaar). Boven de leeftijd van 85 jaar bedraagt de jaarprevalentie bij mannen 94,4 en bij vrouwen 180,9 per 1000 personen [Nielen 2012].

De ziekte last in Nederland voor knieartrose veroorzaakt door werk is door TNO, RIVM en het AMC berekend op 10.200 DALY's (*Disability Adjusted Life Years*; de hoeveelheid gezondheidsverlies door ziekte, waarbij vroegtijdige sterfte, de mate van vóórkomen van gezondheidsproblemen en de ernst van de gezondheidsproblemen worden meegenomen) in 2011. De verwachting is dat dit aantal stijgt tot 13.300 DALY's in 2020 [Douwes 2014].

#### Incidentie en prevalentie van Osgood-Schlatter/andere osteochondropathie

De ziekte van Osgood-Schlatter valt onder de ICPC-code 'Osgood-Schlatter/andere osteochondropathie' (L94). De incidentie hiervan bedraagt 0,6 per 1000 personen per jaar, maar is grotendeels beperkt tot de leeftijdscategorie 5 tot en met 17 jaar. In deze leeftijdscategorie is de incidentie bij jongens 3,6 per 1000 personen per jaar en bij meisjes 1,6 per 1000 personen per jaar; de jaarprevalentie bedraagt in deze leeftijdscategorie bij jongens 8,9 per 1000 personen en bij meisjes 4,1 per 1000 personen [Nielen 2012].

### 2 Etiologie, pathofysiologie en symptomatologie Knieartrose

Artrose wordt beschouwd als een multifactoriële aandoening waarop zowel systemische als lokale mechanische factoren van invloed zijn. Systemische factoren bepalen daarbij de individuele gevoeligheid van het gewricht voor de inwerking van lokale biomechanische factoren. Op deze wijze wordt artrose gezien als een uiting van een 'final common pathway', waarmee het onderscheid tussen primaire en secundaire knieartrose vervalst [Felson 2000].

Een deel van de risicofactoren is reversibel (bijvoorbeeld overgewicht en spierzwakte) of vermijdbaar (bijvoorbeeld knietrauma's). Dit kan belangrijke implicaties hebben voor primaire en secundaire preventie. Risicofactoren voor het ontwikkelen van artrose kunnen echter verschillen van risicofactoren voor progressie en nadelige klinische uitkomst. Zo is hoge botdichtheid een risicofactor voor het ontwikkelen, maar lage botdichtheid een risicofactor voor de progressie van knieartrose [NICE-richtlijn 2014].

Pijn is de meest prominente en invaliderende klacht bij knieartrose. Na inactiviteit of nachtrust kan zich een korte periode van stijfheid voordoen (ochtendstijfheid); deze duurt meestal korter dan een half uur. Pijnklachten treden vaak op in exacerbaties (in deze standaard aangeduid als 'tijdelijke verergeringen'), die gepaard kunnen gaan met toegenomen stijfheid, warmte en hydrops. Bij knieartrose kunnen een of meer compartimenten aangedaan zijn (mediaal of lateraal tibiofemorale en patellofemorale). In de huisartsenpraktijk is knieartrose een klinische diagnose.

Pathofysiologisch gaat het vooral om verlies van kraakbeen. Kraakbeenverlies kan dan ook optreden zonder klinische symptomen. De pijnsensoren bevinden zich vooral in het gewrichtskapsel, de ligamenten, synovium, bot en de buitenranden van de meniscus. De met artrose gepaard gaande inflammatie verlaagt de prikkelrempel van deze sensoren. Hoewel zich in gezond kraakbeen geen pijnsensoren bevinden, kunnen in artrotisch kraakbeen vanuit de bot-kraakbeenovergang wel bloedvaten en bijbehorende sensibele vezels ingroeien; de invloed hiervan op de pijnsensatie is nog onduidelijk.

De pijn bij knieartrose is vooral gerelateerd aan mechanische belasting. Zo is traplopen vaak pijnlijk, maar liggen in bed niet. Om die reden passen patiënten met knieartrose hun bewegingspatroon aan [Felson 2005]. Bij langer bestaande pijn kunnen centrale sensitiviteitsmechanismen optreden waardoor de patiënt meer pijn ervaart [Fingleton 2015].

De ernst van de pijn op één tijdstip is overigens nauwelijks gerelateerd aan radiologische ernst, maar de progressie van pijn over de tijd is doorgaans wel gerelateerd aan radiologische progressie. De pijn is wel gerelateerd aan structurele veranderingen van artrose die niet op de röntgenfoto te zien zijn, namelijk de mate van synoviale inflammatie en van subchondrale beenmerglesies [Yusuf 2011].

Het Transitieproject vermeldt als contactredenen voor de episode 'knieartrose' 9% heupsymptomen of -klachten en 7% been- en dijkklachten [Lamberts 1994]. Hieruit kan worden afgeleid dat ongeveer 1 op de 6 patiënten met knieartrose de huisarts consulteert met pijn in het bovenbeen of de heup.

#### Patellofemorale pijnsyndroom

In de literatuur worden de termen patellofemorale pijnsyndroom en chondromalacie van de patella door elkaar gebruikt.

Er worden diverse oorzaken genoemd voor het ontwikkelen van klachten van het patellofemorale pijnsyndroom. Als exogene factoren worden genoemd de mate en manier van belasten en trauma's [Dixit 2007, Thomee 1999].

Ook worden verschillende endogene factoren genoemd. In een systematisch literatuuronderzoek naar potentiële risicofactoren voor PFPS vond men 24 artikelen. Uit 5 onderzoeken bleek dat patiënten met PFPS in vergelijking met een gezonde controlegroep een neuromotore disfunctie hebben. Dit werd gemeten door middel van EMG. Men vond geen onderbouwing voor het feit dat genu varum, genu valgum, pes cavus of pes planus het ontstaan van PFPS bevordert. In een aantal onderzoeken wordt bij patiënten met PFPS een verminderde spierkracht gevonden van heupspijeren of de musculus quadriceps. Ook is gesuggereerd dat laxiteit van de ligamenten of stijfheid van hamstrings, iliotibiale band of m. quadriceps eerder leidt tot PFPS, maar hiervoor is geen overtuigend bewijs [Waryasz 2008].

PFPS wordt soms ook wel pre-artrose genoemd. Uit een onderzoek bij adolescenten (n = 83) bleek echter dat zelfs uitgebreide degeneratieve veranderingen van gewrichtskraakbeen van de patella zich konden herstellen [Mori 1991]. Bovendien hebben de meeste patiënten met knieartrose slechts zelden een voorgeschiedenis met knieklachten in de jeugd, maar prospectief (cohort)onderzoek ontbreekt.

#### Bursitis prepatellaris

Een bursa is een platte, met vloeistof gevulde ruimte waarvan de wand bestaat uit synoviaal weefsel.

Bursae zitten op plaatsen waar huid, bot, pezen, ligamenten en kapsels ten opzichte van elkaar bewegen. Rondom de knie is een tiental bursae aanwezig, waarvan sommige in verbinding staan met het kniegewricht [Reilly 1987]. Aan de voorzijde van de knie is de bursa (subcutanea) prepatellaris met zijn oppervlakkige ligging tussen de huid en de knieschijf het meest frequent aangedaan. Een eenmalige of herhaalde irritatie beschadigt de wand van de bursa met als gevolg een acute, aseptische ontsteking. Aspiratie van de bursa-inhoud toont meestal heldergeel of bloederig-sereus vocht. In zeldzame gevallen treedt als complicatie een infectie op, meestal door *Staphylococcus aureus*. Ook kan de bursitis chronisch worden, waarbij de bursa blijvend gezwollen is [Roland 1992]. De incidenties van deze complicaties in de huisartsenpraktijk zijn niet bekend. De andere bursae aan de voorzijde van de knie (de bursae infrapatellares superficialis en profundus, en de bursa suprapatellaris) zijn, evenals de verschillende bursae in de knieholte, veel minder frequent aangedaan.

#### Iliotibiale bandsyndroom

De tractus iliotalialis is een verdikt deel van de fascia lata en loopt van de crista iliaca anterior superior naar de laterale tibiacondyl. Door overmatig buigen en strekken van de knie ontstaat ter hoogte van de laterale femurcondyl irritatie van het tractusweefsel of van de onderliggende bursa [Ekman 1994]. Het syndroom komt voornamelijk voor bij hardlopers en wielrenners [Hart 1994].

Kinderen en adolescenten hebben grotendeels last van dezelfde overbelastingsaandoeningen (zoals patellofemorale pijnsyndroom en Jumper's knee) als volwassenen. Toch komen bepaalde aandoeningen, zoals de ziekte van Osgood-Schlatter, vrijwel nooit bij volwassenen voor. Over de oorzaak is weinig betrouwbaar onderzoek te vinden. Er wordt gesuggereerd dat de groei een factor is, aangezien tijdens de groei de verhouding tussen lichaams lengte en gewicht verandert, waardoor ook de krachten op pezen en peesaanhechtingen veranderen [Hawkins 2001].

#### Jumper's knee

De etiologie van een jumper's knee is waarschijnlijk multifactorieel. Vooral de frequentie en intensiteit van belasting lijken oorzakelijke factoren bij het ontstaan van overbelastingsblessures [Ferretti 1985].

In een onderzoek onder 613 jongvolwassen atleten in Noorwegen bleken er 87 (14,2%) last te hebben van een jumper's knee. De klachten kwamen vooral voor bij volleyballers en basketballers. Atleten met een jumper's knee bleken ook zwaarder en langer te zijn en meer kracht- en springtraining te doen dan atleten zonder klachten [Lian 2005].

Een jumper's knee geeft pijnklachten aan de voorzijde van de knie, meestal na belasting. De diagnose wordt gesteld op basis van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek [Fredberg 1999]. In een onderzoek onder 172 atleten met een jumper's knee was in 65% van de gevallen de onderpool van de patella, in 25% de bovenpool van de patella en in 10% de aanhechting van het ligamentum patellae op de tuberositas tibiae aangedaan [Ferretti 1985].

#### De ziekte van Osgood-Schlatter

De ziekte van Osgood-Schlatter ontstaat vooral tijdens de groeispurt. Bij jongens begint deze ongeveer op de leeftijd van twaalf jaar, bij meisjes twee jaar eerder. De groeispurt is na één tot anderhalf jaar maximaal en eindigt bij jongens ongeveer rond het zeventiende jaar, bij meisjes rond het vijftiende jaar [Kujala 1985].

Tegenwoordig wordt algemeen aangenomen dat de oorzaak van traumatische aard is, namelijk door herhaalde tractie van de patellapees ter plaatse van het verbeningscentrum van de tuberositas tibiae [Rosenberg 1992]. Mogelijk speelt de plaats waar de patellapees aanhecht ook een rol. In een onderzoek naar de pathofysiologie van de ziekte van Osgood-Schlatter werd bij 35 kinderen een MRI-scan van de knie gemaakt. Bij 20 van hen was de diagnose gesteld op basis van het klinisch beeld en röntgenonderzoek. De aanhechting van de patellapees op de tibia bleek significant meer naar proximale gelegen dan bij de kinderen zonder de ziekte van Osgood-Schlatter [Demirag 2004].

### 3 Prognose en natuurlijk beloop

#### Knieartrose

Knieartrose kent een wisselend beloop. Zodra de aandoening zich eenmaal heeft ontwikkeld, is verbetering van de structuur van het gewricht zeldzaam. Vermindering van pijn en invaliditeit komt echter wel voor. Er zijn weinig onderzoeksgegevens over klinische uitkomst, maar gedurende verscheidene jaren zou ongeveer een derde deel van de gevallen verbeteren, een derde deel stabiel blijven en een derde deel een progressief beloop kennen [NICE-richtlijn 2014].

In een systematisch literatuuroverzicht werden de prognostische factoren van knieartrose bepaald [Belo 2007]. In dit overzicht werden 36 prospectieve observationele onderzoeken geïncludeerd, zowel in de eerste als tweede lijn, met patiëntenaantallen variërend van 40 tot 869 en een follow-up variërend van 18 tot 120 maanden. Generaliseerde artrose en een hoge serumconcentratie van hyaluronzuur (een marker voor kraakbeenbouw) bleken positief gerelateerd te zijn aan radiologische voortgang van knieartrose, terwijl geen relatie kon worden vastgesteld tussen deze progressie en de ernst van de pijn, de ernst van de radiologische afwijkingen, geslacht, kracht van de m. quadriceps, eerdere knieblesures en sportbeoefening. Voor relaties met andere prognostische factoren (leeftijd, BMI, kniestand en andere markers voor botbouw) was het bewijs beperkt of tegenstrijdig.

#### Patellofemorale pijnsyndroom en andere niet-traumatische knieklachten

In een prospectief cohortonderzoek dat was uitgevoerd onder 40 huisartsen in Nederland werden 172 patiënten geïncludeerd met het patellofemorale pijnsyndroom (ICPC L99.07; n = 74) of niet-gespecificeerde niet-traumatische knieklachten (ICPC L15; n = 98). Deze patiënten werden 6 jaar gevolgd. Ondanks een forse uitval van deelnemers (na 1 jaar was de uitval 13%, na 6 jaar 42%) geeft het onderzoek aanwijzingen dat de prognose van niet-traumatische knieklachten minder gunstig is dan tot nu toe werd aangenomen. Van de patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom heeft na 1 jaar 57% nog klachten en na 6 jaar 40%. Van de patiënten met niet-gespecificeerde niet-traumatische knieklachten heeft na 1 jaar 41% nog klachten en na 6 jaar 19% [Kastelen 2014].

#### De ziekte van Osgood-Schlatter

De klachten bij de ziekte van Osgood-Schlatter duren meestal enkele maanden en gaan vrijwel altijd over na de groeisput, maar tot 10% van de patiënten blijft langer klachten houden [Weiler 2011]. In een onderzoek met 18 patiënten met de ziekte van Osgood-Schlatter (13-16 jaar) die 2 jaar zijn gevolgd was na 2 jaar 39% volledig hersteld en had 39% van de patiënten stage 1 (milde klachten) [Kaya 2013].

In een retrospectief onderzoek werden 69 knieën van 50 patiënten met de ziekte van Osgood-Schlatter bekeken [Krause 1990]. Na 11 jaar follow-up gaven 38 patiënten (76%) aan geen beperkingen meer te hebben, behalve pijn bij het knielen. Gebaseerd op ervaring van de werkgroep kunnen klachten enkele maanden tot 2 jaar aanhouden. De zwelling ter hoogte van de tuberositas tibiae kan, nadat de pijnklachten verdwenen zijn, langdurig blijven bestaan.

### 4 Provocatietesten patellofemorale pijnsyndroom en jumper's knie

In de literatuur worden diverse provocatietesten beschreven om het patellofemorale pijnsyndroom (PFPS) te diagnosticeren. Enkele voorbeelden van testen zijn de volgende:

**Signe de rabot** (= patellacompressietest): verschuiven van de patella ten opzichte van de ondergrond (positief indien pijnlijk). Het ontbreekt aan voldoende goed onderzoek van de eigenschappen van deze test. Zowel bij symptomatische als asymptomatische knieën komen positieve uitslagen voor [Fredericson 2006, Malanga 2003].

**Patella apprehension test:** in licht gebogen stand (knieën in 30 graden) met de musculus quadriceps ontspannen, de patella naar lateraal drukken (positief indien pijnlijk). In een onderzoek onder 39 patiënten (20 patiënten met PFPS, 19 in controle-groep) bleek de kans op een positieve testuitslag bij patiënten met PFPS 2,26 maal hoger dan bij patiënten zonder PFPS (positieve likelihood ratio 2,26; 95%-BI 1,88 tot 2,92) [Nijs 2006]. In een ander onderzoek onder 61 patiënten met en 25 patiënten zonder PFPS bleek geen significant verschil in uitslagen [Haim 2006].

**Patellapeesproef:** gestrekte knie tegen weerstand laten heffen, met en zonder druk op de patellapees vlak onder de patella (positief indien minder pijn met druk op de patellapees). Er is geen onderzoek gevonden naar de waarde van deze test bij PFPS.

**Crepiteren:** er is geen duidelijke relatie aangegeven tussen crepiteren van de knie bij het PFPS en pijnklachten. Crepiteren komt ook bij het merendeel van de gezonde populatie voor [Fredericson 2006].

Bij het diagnosticeren van de jumper's knie wordt frequent drukpijn op de patellapees genoemd.

In een onderzoek onder 326 jonge basketballers werd drukpijn bij palpatie van de patellapees vergeleken met de uitslag van de echo. De positief voorspellende waarde van palpatie bij atleten met klachten bleek 68%. De positief voorspellende waarde bij asymptomatische atleten was 36 tot 38%. Vooral atleten met klachten en veel drukpijn bleken een afwijking op de echo te hebben. Milde gevoeligheid bij asymptomatische atleten is normaal [Cook 2001b].

Over de waarde van de weerstandstest voor het stellen van de diagnose jumper's knie heeft de werkgroep geen wetenschappelijke onderbouwing gevonden.

#### Conclusie

Er is weinig goed onderzoek gedaan naar het onderscheidend vermogen van diverse provocatietesten bij PFPS en jumper's knie. Valideringsonderzoek voor gebruik in de huisartsenpraktijk ontbreekt.

#### Aanbeveling

Provocatietesten voor het stellen van de diagnoses patellofemorale pijnsyndroom en jumper's knie worden niet aanbevolen.

### 5 Osteochondritis dissecans, osteomyelitis, maligniteit

De huisarts dient alert te blijven op zeldzame, ernstige oorzaken van knieklachten, zoals osteochondritis dissecans, maligne tumoren of een osteomyelitis.

**Osteochondritis dissecans** is een haardvormige subchondrale botnecrose, waarvan de oorzaak nog steeds onduidelijk is. Diverse factoren worden genoemd, zoals traumata, groeistoornissen, marginale vascularisatie en familiale factoren. De aandoening komt het meest voor in de puberteit, vaker bij jongens dan bij meisjes, en is soms bilateraal aanwezig [Hefti 1999, Robertson 2003, Sales de Gauzy 1999]. In eerste instantie ontstaan er onregelmatigheden van de groeikernen. Deze leiden tot subchondrale botnecrose, een sclerotisch begrensd stukje bot, dat bedekt wordt door vitaal kraakbeen. Dit osteochondrale fragment kan losraken en als corpus liberum in het gewricht terecht komen. Patiënten kunnen zich presenteren met pijn, stijfheid en soms zwelling van de knie. In verder gevorderde stadia kunnen ook slotklachten

voorkomen. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld in combinatie met afwijkend röntgenonderzoek. Bij het aanvragen van een röntgenfoto van de knie voor het stellen van de diagnose osteochondritis, heeft een zogenaamde poortpoortname de voorkeur [Robertson 2003]. Tot de leeftijd waarop de epifysaireschijven sluiten (bij meisjes ongeveer 16 jaar, bij jongens ongeveer 18 jaar) is spontane genezing te verwachten en wordt in principe een expectatief beleid gevoerd. Bij volwassenen of in het geval dat de necrotische haard is losgeraakt van de onderlaag heeft chirurgisch ingrijpen de voorkeur [Hefti 1999].

Een osteomyelitis is een ontsteking van bot en botmerg, en kan ontstaan door een bacteriële besmetting vanuit aanliggende weke delen, via hematogene of lymfogene verspreiding of door directe besmetting, bijvoorbeeld als gevolg van een trauma of operatie. Acute osteomyelitis komt vooral voor bij kinderen; bij volwassenen is er meestal sprake van een chronische vorm. In 40% van de gevallen betreft het de knieregio. Klinische verschijnselen zijn: pijn, roodheid, zwelling, functieverlies, eventueel koorts en algehele malaise. Bij kinderen jonger dan 1,5 jaar kan laboratoriumonderzoek (leucocyten en bezinking) normaal zijn. Pas na 10 tot 14 dagen ontstaan afwijkingen op een röntgenfoto [Santiago Restrepo 2003, Van Mourik 2008].

De knie is de meestvoorkomende lokalisatie van maligne bottumoren zoals osteosarcomen. De incidentie hiervan is echter zeer laag. De incidentie van bottumoren in Nederland was 0,93 per 100.000 inwoners in 2013 [IKNL 2015]. Bij een gedeelte hiervan betreft het tumoren in of rond de knie. Specifieke of betrouwbare alarmsignalen van dergelijke maligniteiten zijn niet bekend. Patiënten kunnen zich presenteren met pijn, zwelling of een pathologische fractuur [Ferguson 1997, Frink 1998].

In een retrospectief Engels onderzoek werd gekeken naar de duur en presentatie van knietumoren. In een periode van vijf jaar werden door huisartsen 15.000 röntgenfoto's aangevraagd, waardoor negentien patiënten met knietumoren werden ontdekt. Het merendeel van de patiënten had 6 maanden pijnklachten van de knie [Dickinson 1997].

Bij persisterende unilaterale kniepijn, zonder aanwijzingen voor een andere oorzaak, is aanvullende diagnostiek gewenst.

#### Aanbeveling

Bij het vermoeden van osteochondritis dissecans, osteomyelitis of een maligniteit wordt beeldvormend onderzoek en/of laboratoriumonderzoek aangevraagd.

### 6 Beeldvormend onderzoek bij knieartrose Achtergrond

Knieartrose is in de huisartsenpraktijk een klinische diagnose die wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. De werkgroep van de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014] is van mening dat bij patiënten die aan de klinische werkdiagnose voldoen, normaal gesproken geen aanvullend beeldvormend onderzoek nodig is. De werkgroep vond het wel belangrijk om de aanwezige evidence op dit gebied te reviewen om een mogelijke toegevoegde waarde van het toepassen van beeldvormende technieken als deel van het diagnostisch traject te identificeren. De NICE-werkgroep vond het daarbij belangrijk om artsen te verzekeren dat door niet routinematig beeldvormende diagnostiek toe te passen, geen (symptomen van) ernstige onderliggende pathologie zou(den) worden gemist.

#### Uitgangsvraag

Is beeldvormend onderzoek (zoals röntgenfoto of MRI-scan) aan te bevelen voor het stellen van de diagnose knieartrose?

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014].

## Resultaten

### Beschrijving onderzoeken

Er werden zeven onderzoeken geïncludeerd: twee SR's (systematische reviews) waarin radiologische diagnostische criteria werden vergeleken met klinische diagnostische criteria; een SR en twee observationele onderzoeken waarin echobeindingen werden vergeleken met klinische kenmerken, en twee observationele onderzoeken waarin MRI-bevindingen werden vergeleken met klinische kenmerken.

### Kwaliteit van bewijs

Er was een grote kans op vertekening van de resultaten in de onderzoeken, voornamelijk omdat de meeste onderzoeken opgezet waren met een ander doel; veel in de SR's geïncludeerde onderzoeken waren dan ook niet relevant voor de uitgangsvraag. In de onderzoeken met MRI was er sprake van indirect bewijs: één onderzoek includeerde ook personen met artrose van de wervelkolom; het andere includeerde mensen die een MRI van de knieën hadden ondergaan, maar deze mensen hoefden geen artrose of pijn aan de knieën te hebben. De kwaliteit van het bewijs varieerde daarom van matig (radiologie, echografie) tot laag (MRI).

### Uitkomsten

**Radiologie.** In 2 SR's (n = 3158 en n = 35.000) waarin een vergelijking werd gemaakt tussen radiologie plus klinische diagnostische criteria en alleen radiologie werden uiteenlopende sensitiviteiten en specificiteiten gevonden van respectievelijk 46,2 tot 84,2% en 72,8 tot 94,1%.

**Echografie.** Een SR met 47 geïncludeerde onderzoeken (aantal patiënten niet gerapporteerd) liet zien dat er geen consistente overeenkomst was tussen echografie (van kraakbeen, pees en ligament, corticale of synoviale structuren) en de klinische diagnose.

**MRI.** Twee onderzoeken (n = 210 [105 tweelingen] en n = 100) suggereerden dat er een inconsistente overeenkomst was tussen MRI en een klinische diagnose.

### Conclusie

Er werd geen consistente overeenkomst gevonden tussen radiologische, echografische of MRI-diagnose en klinische beoordeling. De kwaliteit van het bewijs varieerde van matig tot laag.

### Van bewijs naar aanbevelingen

Patiënten met artrose komen bij de huisarts met klachten van gewrichtspijn, niet vanwege radiologische veranderingen. Veel van de onderzoeken hebben slechts patiënten met symptomatische radiologische artrose geïncludeerd en impliceren dat behandelingseffecten in gelijke mate van toepassing zijn op patiënten met en zonder radiologische veranderingen.

In de review werd geen overeenstemming gevonden tussen beeldvormende uitkomsten en een klinische diagnose. De werkgroep is daarom van mening dat patiënten die aan de klinische werkdiagnose knieartrose voldoen, geen aanvullend beeldvormend onderzoek nodig hebben voor het vaststellen of uitsluiten hiervan. De werkgroep beveelt daarom aan om knieartrose klinisch te diagnosticeren aan de hand van de volgende criteria, die gebaseerd zijn op de NICE-richtlijn en op basis van consensus tot stand zijn gekomen:

- leeftijd > 45 jaar;
- aan activiteiten gerelateerde kniepijn;
- geen of kortdurende ochtendstijfheid (< 30 minuten).

In de richtlijn van NICE wordt verder genoemd dat de volgende bevindingen bij lichamelijk onderzoek de diagnose waarschijnlijker maken:

- verminderde flexie of extensie;
- crepitaties bij bewegingsonderzoek;
- gevoeligheid van de gewrichtsspleet;
- benige verbreding van het kniegewricht.

### Aanbevelingen

Beeldvormend onderzoek (zoals röntgenfoto of MRI-scan) voor het vaststellen of uitsluiten van knieartrose wordt niet aanbevolen omdat de relatie tussen afwijkingen gevonden bij beeldvormend onderzoek en de klachten van de patiënt vaak onduidelijk is.

Knieartrose is waarschijnlijk bij aanwezigheid van de volgende drie criteria:

- leeftijd > 45 jaar;
- aan activiteiten gerelateerde kniepijn;
- geen of kortdurende ochtendstijfheid (< 30 minuten).

De volgende bevindingen maken de diagnose knieartrose waarschijnlijker:

- verminderde flexie of extensie;
- crepitaties bij bewegingsonderzoek;
- gevoeligheid van de gewrichtsspleet;
- benige verbreding van het kniegewricht.

## 7 Beeldvormende diagnostiek bij overige knieklachten

De diagnose *patellofemorale pijnsyndroom*, *ziekte van Osgood-Schlatter* of een *jumper's knee* wordt gesteld op grond van het klinisch beeld. Een röntgenfoto dient alleen ter uitsluiting van andere pathologie, zoals een fractuur, epifysiolyse, tumor, osteomyelitis of osteochondritis dissecans.

Echografisch onderzoek is vooral geschikt om weke delen in beeld te brengen [Friedman 2001]. Er is weinig onderzoek gedaan naar de waarde van een echo bij niet-traumatische knieproblemen (ook geen eerstelijns-onderzoek). Degeneratie van een pees laat een versterkt signaal op de MRI zien en hypo-echogene gebieden op een echo. Bij een tendinopathie wordt op een echo soms neovascularisatie gezien [Gisslen 2007]. Dit soort afwijkingen komt echter ook voor bij asymptomatische atleten [Cook 2001a, Khan 1999]. In een onderzoek, waarbij gekeken werd naar het verschil tussen echo en MRI bij het stellen van de diagnose *jumper's knee*, bleek de echo-uitslag meer accuraat [Warden 2007]. De uitkomst van een echo is echter sterk afhankelijk van de ervaring van de echoscopist.

Hypo-echogene gebieden op een echo voorspellen niet de ontwikkeling van klachten [Maffuli 2004]. Uit een onderzoek onder volleyballers bleek echter wel dat een niet-afwijkend lichamelijk onderzoek in combinatie met een niet-afwijkende echo een laag risico gaf op het ontwikkelen van een *jumper's knee* [Gisslen 2005].

Er is gebrek aan bewijs voor de diagnostische waarde van aanvullend onderzoek bij het *iliotibiale bandsyndroom*, zie de richtlijn ITBS van de Vereniging voor Sportgeneeskunde [VSG 2010].

### Conclusie

Er is veel onzekerheid over de waarde van beeldvormend onderzoek bij het *patellofemorale pijnsyndroom*, *iliotibiale bandsyndroom*, *ziekte van Osgood-Schlatter* en *jumper's knee*.

### Aanbeveling

Beeldvormend onderzoek (zoals röntgenfoto of MRI-scan) voor het vaststellen of uitsluiten van *patellofemorale pijnsyndroom*, *iliotibiale bandsyndroom*, *ziekte van Osgood-Schlatter* of *jumper's knee* wordt niet aanbevolen.

## 8 Oefentherapie bij knieartrose

### Achtergrond

Oefentherapie maakt vaak onderdeel uit van de behandeling van knieartrose met als doel pijn te verlichten en het functioneren te verbeteren [NICE 2014].

### Uitgangsvraag

Is oefentherapie, vergeleken met geen oefentherapie, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag is aangesloten bij de uitkomstmaten genoemd in de review van Uthman [Uthman 2014]:

- pijn;
- fysiek functioneren.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek van Uthman [Uthman 2014], waarin een netwerkmeta-analyse (NMA) werd uitgevoerd naar de effectiviteit van verschillende vormen van oefentherapie vergeleken met geen oefentherapie.

### Resultaten

#### Beschrijving onderzoeken

De zoekactie van de literatuur leverde 3796 samen-

vattingen van onderzoeken op, waarvan 60 RCT's (n = 8218) voldeden aan de selectiecriteria. De maximale lengte van de follow-up duur varieerde van 4 tot 79 weken (mediaan 15 weken). Het merendeel van de RCT's was afkomstig uit de Verenigde Staten (17 RCT's), gevolgd door het Verenigd Koninkrijk (9 RCT's) en Australië (8 RCT's). De onderzoeken includeerden meestal patiënten uit de eerste lijn (*community*). Het merendeel van de RCT's (44) includeerde patiënten met knieartrose, 2 RCT's includeerden patiënten met heupartrose en 14 RCT's includeerden een mix van artrose van de heup, knie en andere gewrichten.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege risico op vertekening van de resultaten. Er was sprake van inadequate blinding van de randomisatie in 28 RCT's (47%) en het niet blinderen van de effectbeoordelaar voor de behandeling in 29 RCT's (48%). Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten: het betrouwbaarheidsinterval omvatte in alle gevallen een SMD van 0,5 (zie [tabel 2]). Er werd niet afgewaardeerd voor de categorieën inconsistente data van de resultaten, indirect bewijs, onnauwkeurigheid van de resultaten en publicatiebias (over publicatiebias werd niet gerapporteerd).

### Effectiviteit

In [tabel 2] zijn de effecten gepresenteerd van de verschillende vormen van oefentherapie.

### Bijwerkingen

In de SR van Uthman (2014) werden geen nadelen besproken van oefentherapie. In de NICE-richtlijn (2014) wordt aangegeven dat bijwerkingen van oefentherapie niet consistent zijn bestudeerd.

### Conclusie

Er bestaat een significant effect van oefentherapie (bestaande uit een combinatie van oefeningen gericht op verbetering van de mobiliteit, spierkracht en uithoudingsvermogen) vergeleken met geen oefentherapie op pijn en functioneren (follow-up duur van 4 tot 79 weken; mediaan 15 weken). Er is echter onzekerheid (algehele kwaliteit van bewijs is laag) over de klinische relevantie van deze effecten.

### Van bewijs naar aanbeveling

De klinische relevantie van de effecten van oefentherapie (in vergelijking met geen oefentherapie is onzeker (vermindering van gemiddeld 2 cm pijn op een VAS-schaal van 0-10 cm (minimaal 1 cm tot maximaal ongeveer 3,6 cm)) en verbetering van het functioneren met gemiddeld 1,5 punt op een 10-puntschaal (minimaal 0,2 punten tot maximaal 2,8 punten)). Oefentherapie betreft een behandeling die niet geblijnd kan worden voor patiënten, reden waarom placebo-effecten niet zijn uit te sluiten. De effecten die gezien worden zijn van grotere omvang dan die van overige beschikbare interventies (zoals medicatie en injecties) en oefentherapie is een behandeling die eenvoudig toepasbaar is, weinig bijwerkingen kent en relatief lage kosten met zich meebrengt.

De werkgroep is daarom van mening dat de (mogelijk beperkte) voordelen van oefentherapie opwegen tegen de nadelen en is van mening dat oefentherapie geadviseerd moet worden aan patiënten met knieartrose. De effecten van oefentherapie zijn sterk afhankelijk van therapietrouw. Bespreek daarom met de patiënt de wijze waarop een oefenprogramma wordt gestart (individueel of onder begeleiding). Betrek daarbij de voorkeuren van de patiënt, zelfmotivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten.

### Aanbeveling

Adviseer patiënten regelmatige en voldoende intensieve lichaamsbeweging (bijvoorbeeld ten minste een half uur matig intensief bewegen per dag) ter vermindering van pijn en verbetering van het functioneren. Deze lichaamsbeweging dient te bestaan uit een combinatie van oefeningen gericht op mobiliteit, spierkracht en uithoudingsvermogen.

Bespreek met de patiënt de wijze waarop een oefenprogramma kan worden gestart (individueel of



**Tabel 2** Effecten van oefentherapie in vergelijking met geen oefentherapie voor pijn en functioneren, gebaseerd op Uthman [Uthman 2014]

Behandeling (type oefentherapie)	Pijn			Functioneren		
	Aantal onderzoeken	Relatief effect SMD (95%-CrI)	Absoluut effect* (VAS 0-10 cm)	Aantal onderzoeken	Relatief effect SMD (95%-CrI)	Absoluut effect (WOMAC 0-10 punten)
Geen interventie		Referentie			Referentie	
Mobiliteit	2 RCT's	-0,74 (-1,48 tot -0,00)		1 RCT	-0,22 (-1,36 tot 0,92)	
Spierkracht	16 RCT's	-0,94 (-1,31 tot -0,57)	-2,35 (-3,28 tot -1,43)	16 RCT's	-0,43 (-0,94 tot 0,07)	
Uithoudingsvermogen	3 RCT's	-0,43 (-1,22 tot 0,35)		2 RCT's	-0,32 (-1,58 tot 0,94)	
Mobiliteit + spierkracht	11 RCT's	-0,63 (-1,13 tot -0,12)	-1,26 (-2,12 tot -0,40)	10 RCT's	-0,65 (-1,38 tot 0,07)	
Mobiliteit + uithoudingsvermogen	3 RCT's	-0,33 (-1,17 tot 0,50)		3 RCT's	-0,21 (-1,33 tot 0,91)	
Spierkracht + uithoudingsvermogen	3 RCT's	0,02 (-0,99 tot 1,02)		3 RCT's	-0,08 (-1,43 tot 1,28)	
Gecombineerd (mobiliteit + spierkracht + uithoudingsvermogen)	12 RCT's	-0,79 (-1,21 tot -0,38)	-1,98 (-3,63 tot -0,95)	10 RCT's	-0,70 (-1,32 tot -0,09)	-1,47 (-2,77 tot -0,19)
Oefentherapie in water						
Spierkracht	3 RCT's	-	-	3 RCT's		
Mobiliteit + spierkracht	2 RCT's	-1,25 (-2,39 tot -0,11)	-3,13 (-5,98 tot -0,28)	1 RCT	-0,95 (-2,51 tot 0,61)	
Mobiliteit + uithoudingsvermogen	2 RCT's	-0,42 (-1,76 tot 0,92)		2 RCT's	-0,90 (-2,61 tot 0,81)	
Spierkracht + uithoudingsvermogen	1 RCT	-0,97 (-2,25 tot 0,32)		1 RCT	-0,90 (-2,61 tot 0,81)	
Gecombineerd (mobiliteit + spierkracht + uithoudingsvermogen)	3 RCT's	-1,04 (-2,33 tot 0,24)		3 RCT's	-0,64 (-2,35 tot 1,08)	

\* Absoluut verschil is berekend indien er sprake is van een significant verschil. De waarden zijn gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) met 95%-credibility-intervallen (95%-CrI).

onder begeleiding). Dit hangt onder andere af van de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Zie voor een voorbeeld van een oefenprogramma [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl).

Besprek met de patiënt de mogelijkheid van het starten van een oefenprogramma onder begeleiding van een fysiotherapeut bij onvoldoende effect van het advies om voldoende lichaamsbeweging te verkrijgen.

**9 Gewichtsreductie bij knieartrose**  
**Achtergrond**

Het lijkt aannemelijk dat obesitas een risicofactor is voor het ontstaan van knieartrose. Blagojevic rapporteerde op basis van 36 onderzoeken een gepoolde OR van 2,63 (95%-BI 2,28 tot 3,05) [Blagojevic 2010]. Het advies om af te vallen aan patiënten met overgewicht of obesitas maakt vaak onderdeel uit van de behandeling van knieartrose met als doel pijn te verlichten en het functioneren te verbeteren (NICE-richtlijn 2014). Gewichtsreductie wordt meestal nagestreefd via dieetinterventies en/of interventies gericht op lichamelijke activiteit.

**Uitgangsvraag**

Is gewichtsreductie, versus geen gewichtsreductie, aan te bevelen aan patiënten met knieartrose?

**Cruciale uitkomstmaten**

Voor deze uitgangsvraag is aangesloten bij de uitkomstmaten genoemd in de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]:

- pijn;
- fysiek functioneren;
- kwaliteit van leven.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis, de tekst in de NICE-richtlijn is uit 2008. De NHG-werkgroep heeft een update van de literatuur uitgevoerd in juli 2015.

**Resultaten**

De NICE-richtlijn is gebaseerd op een SR (en meta-analyse) van Christensen 2007 en een RCT van Rejeski 2002. Bij de update van de literatuur werden geen RCT's gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

**Beschrijving onderzoeken**

In de SR van Christensen werden 4 RCT's gepoold (n = 417), waarin patiënten werden geïncludeerd met een BMI van gemiddeld 34 kg/m<sup>2</sup>. De patiënten ontvingen dieetinterventies, eventueel aangevuld met cognitieve gedragstherapie; de follow-upduur varieerde van 6 weken tot 18 maanden [Christensen 2007]. Het gemiddelde verschil in gewichtsverlies in het voordeel van de interventiegroep was 6,1 kg (95%-BI 4,7 tot 7,6). In de RCT van Rejeski (n = 316; follow-upduur 18 maanden) werd het effect op de kwaliteit van leven bestudeerd (SF-36) van een dieet met of zonder oefentherapie, in vergelijking met een controlegroep (informatie over gezonde leefstijl) [Rejeski 2002].

**Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege risico op vertekening van de resultaten. Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten. Er werd niet afgewaardeerd voor de categorieën inconsistentie van de resultaten, indirect bewijs, en publicatiebias (over publicatiebias werd niet gerapporteerd).

**Effectiviteit**

**Pijn.** Er is veel onzekerheid (kwaliteit van bewijs is laag) over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van gewichtsreductie in vergelijking met geen gewichtsreductie in pijn (4 RCT's; n = 417; SMD 0,2; 95%-BI 0,0 tot 0,39).

**Functioneren.** Er is veel onzekerheid (kwaliteit van bewijs is laag) over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van gewichtsreductie in vergelijking met geen gewichtsreductie voor het functioneren (4 RCT's; n = 417; SMD 0,23; 95%-BI 0,04 tot 0,42).

king met geen gewichtsreductie voor het functioneren (4 RCT's; n = 417; SMD 0,23; 95%-BI 0,04 tot 0,42).

**Kwaliteit van leven.** Er is veel onzekerheid (kwaliteit van bewijs is laag) over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van gewichtsreductie in vergelijking met geen gewichtsreductie voor de kwaliteit van leven (1 RCT; n = 316). Er werden significante effecten gemeten voor sommige subschalen van de SF-36 (fysieke gezondheid en psychosociale uitkomstmaten), maar de klinische relevantie van deze effecten was beperkt.

**Bijwerkingen**

In de onderzoeken werd geen informatie over bijwerkingen gerapporteerd.

**Conclusie**

Er is veel onzekerheid (kwaliteit van bewijs is laag) over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van gewichtsreductie in vergelijking met geen gewichtsreductie voor pijn en functioneren bij patiënten met knieartrose.

**Van bewijs naar aanbeveling**

Er worden zeer beperkte effecten gezien van interventies gericht op gewichtsreductie, daarnaast is er sprake van de nodige onzekerheid van deze effecten. Er wordt een relatie gesuggereerd tussen BMI en de progressie van artrose, deze relatie is echter niet zichtbaar tussen gewichtsverandering en de progressie van artrose [Bastick 2015]. De klinische betekenis van deze relatie op uitkomsten zoals pijn, fysiek functioneren en kwaliteit van leven, is onduidelijk. Gegeven de beperkte voordelen van gewichtsreductie is de werkgroep van mening dat het kiezen van deze interventies in nauw overleg met de patiënt moet plaatsvinden. Betrek daarbij de voorkeuren van de patiënt, zelfmotivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Voor het kiezen van de juiste behandeling wordt verwezen naar de NHG-Standaard Obesitas uit 2010.

## Aanbeveling

Bespreek met patiënten met overgewicht of obesitas (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) de mogelijkheid om deel te nemen aan interventies gericht op gewichtsreductie, zoals dieet en oefentherapie. Betrek, gegeven de beperkte voordelen van gewichtsreductie, de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Voor het kiezen van de interventies en aanpak wordt verwezen naar de NHG-Standaard Obesitas uit 2010 en naar de NHG-Zorgmodules Leefstijl uit 2015.

## 10 Braces/orthesen en loophulpmiddelen bij knieartrose

### Achtergrond

Schoeisel, braces en loophulpmiddelen maken vaak onderdeel uit van de behandeling van knieartrose. De aanname is dat er biomechanische effecten optreden [NICE 2014]. Van laterale-wigsteunzolen, neutrale steunzolen en schoenen met variabele stijfheid wordt verondersteld dat er een schokabsorberende werking van uitgaat [Duivenvoorden 2014].

### Uitgangsvraag

Zijn hulpmiddelen (braces, orthesen of een stok), versg geen of andere interventie/gebruikelijke zorg, aan te bevelen aan patiënten met knieartrose?

### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen;
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- veiligheid.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op een Cochrane-review naar het effect van braces (alle typen) en voet-/enkelorthesen [Duivenvoorden 2015]. Voor het onderdeel stok is gebruik gemaakt van de OARS-richtlijn [McAlindon 2014]. De effecten in deze noot zijn kwalitatief beschreven, voor een kwantificering wordt verwezen naar de SR [Duivenvoorden 2015].

### Resultaten

#### Beschrijving onderzoeken

De SR includeerde 13 RCT's (n = 1356), 3 RCT's gericht op braces, 8 RCT's gericht op voet-/enkelorthesen en 2 gericht op een vergelijking tussen braces en voet-/enkelorthesen bij patiënten met knieartrose.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege risico op vertekening van de resultaten (onder andere vanwege gebrek aan blinding van patiënten en/of onderzoekers en blinding van de randomisatie). Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs op het niveau van de interventies (het betreft braces die gebruikt worden in de orthopedische setting). Daarnaast is afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (onder andere brede betrouwbaarheidsintervallen en kleine, veelal niet klinisch relevante, (en significante) verschillen van de resultaten. Er werd niet afgewaardeerd voor de categorieën inconsistentie van de resultaten (pools was niet mogelijk) en publicatiebias.

#### Effectiviteit

**Brace.** De kwaliteit van bewijs is laag voor een klinisch relevant voordeel van een kniebrace in vergelijking met geen behandeling bij patiënten met varus mediale knieartrose.

De kwaliteit van bewijs is laag voor een klinisch relevant voordeel van een kniebrace in vergelijking met een knieband of een elastische bandage.

De kwaliteit van bewijs is laag voor een klinisch relevant voordeel van een kniebrace in vergelijking met geen behandeling.

**Voet-/enkelorthese.** De kwaliteit van bewijs is matig voor het bestaan van een gelijkwaardig effect van een laterale-wigsteunzool (*laterally wedged insole*) in vergelijking met een neutrale steunzool.

De kwaliteit van bewijs is laag voor een klinisch relevant voordeel van een mediale-wigsteunzool (*medially wedged insole*) in vergelijking met een neutrale steunzool.

**Braces versus voet-/enkelorthesen.** De kwaliteit van bewijs is matig voor het bestaan van een gelijkwaardig effect van een laterale-wigsteunzool (*laterally wedged insole*) in vergelijking met een valgus kniebrace.

**Het gebruik van een stok.** In de OARS-richtlijn uit 2014 werd 1 RCT (n = 64) van redelijke kwaliteit gevonden naar de effectiviteit van het gebruik van een stok. Er werd een significant effect van 2,1 cm pijnvermindering op een VAS-schaal gezien (geen 95%-BI gepresenteerd). Er was gebrek aan bewijs voor personen met artrose in verschillende gewrichten. Het gebruik van een stok zou onverstendig kunnen zijn als hierdoor meer belasting ontstaat in andere aangedane gewrichten.

#### Veiligheid

Veiligheid werd meestal niet gerapporteerd in de ingesloten onderzoeken.

#### Conclusie

Er is zeer veel onzekerheid (bewijs van zeer lage kwaliteit) over het bestaan van klinisch relevante voordelen van braces en voet-/enkelorthesen in vergelijking met geen behandeling of andere behandeling.

#### Van bewijs naar aanbeveling

De effecten van braces of orthesen zijn beperkt en er bestaat veel onzekerheid over de klinische relevantie van deze effecten. Daarnaast zijn de nadelen van deze behandelingen veelal onbekend. De werkgroep is daarom van mening dat er geen plaats is voor de behandeling van patiënten met knieartrose met braces en steunzolen. De werkgroep is van mening dat andere hulpmiddelen, zoals een stok (gebruik aan de contralaterale zijde) of rollator kunnen worden overwogen door patiënten die klachten ondervinden bij activiteiten in het dagelijkse leven, als ondersteuning van hun behandeling. Verwijs hiervoor eventueel naar een ergotherapeut of fysiotherapeut.

#### Aanbeveling

Patiënten kunnen hulpmiddelen, zoals het gebruik van een wandelstok (aan de gezonde zijde) of rollator, overwegen als ondersteuning van hun behandeling als zij klachten ondervinden bij activiteiten in het dagelijks leven. Verwijs hiervoor eventueel naar een fysiotherapeut of ergotherapeut.

Het gebruik van braces en orthesen wordt niet aanbevolen voor patiënten met knieartrose.

## 11 Glucosamine en chondroïtine bij knieartrose

### Achtergrond

Chondroïtine en glucosamine zijn voedingssupplementen en worden gebruikt door patiënten met knieartrose in de veronderstelling dat dit een positieve invloed zal hebben op hun klachten.

### Uitgangsvraag

Zijn glucosamine en chondroïtine, vergeleken met placebo, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld door de NICE-richtlijnwerkgroep:

- pijn;
- functioneren;
- structuurmodificatie;
- bijwerkingen;
- kwaliteit van leven.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. Gegeven de omvang van de evidence en de lange lijst (kwalitatieve) conclusies beperken wij ons bij de beschrijving van de effectiviteit van de interventies tot een overkoepelende conclusie per vergelijking. Voor de grootte van de effecten wordt verwezen naar de NICE-richtlijn.

### Resultaten

#### Beschrijving onderzoeken

**Glucosamine.** In totaal werden 28 RCT's geïncludeerd (25 afkomstig uit de review van Towheed [Towheed 2005] en 3 RCT's gevonden bij de door NICE verrichte update van de literatuur). Het merendeel (23 onderzoeken) was gericht op knieartrose, 1 onderzoek was gericht op heupartrose, de overige onder-

zoeken bestudeerden verschillende gewrichten of specificieerden geen gewricht. Er was sprake van verschillende toedieningsvormen, variërend tussen orale, intra-articulaire, intramusculaire en intraveneuze toediening. Er was ook sprake van verschillende doses, variërend van 400 tot 1500 mg per dag. De follow-upduur van de onderzoeken varieerde van 3 weken tot 3 jaar. De gemiddelde duur was 26 weken.

**Chondroïtine.** In totaal werden 25 RCT's geïncludeerd (22 afkomstig uit de review van Reichenbach [Reichenbach 2007] en 3 RCT's gevonden bij de door NICE verrichte update van de literatuur). Eenentwintig RCT's waren gericht op knieartrose, 2 onderzoeken waren gericht op heup- en knieartrose, 1 onderzoek was gericht op heupartrose en 1 op artrose van de hand. Alle onderzoeken bestudeerden niet-geregistreerde preparaten van chondroïtine. De toedieningsvorm was oraal, met uitzondering van 2 onderzoeken waarin sprake was van intramusculaire toediening. De doses varieerden van 100 mg tot 2000 mg per dag. In alle onderzoeken was het gebruik van paracetamol toegestaan, met NSAID's als noodmedicatie. De follow-upduur van de onderzoeken varieerde van 13 weken tot 2,5 jaar. De gemiddelde duur was 31 weken.

**Glucosamine in combinatie met chondroïtine.** In totaal werden 6 RCT's geïncludeerd (3 RCT's afkomstig uit de versie van de NICE-richtlijn uit 2008 en 3 RCT's gevonden bij de door NICE verrichte update van de literatuur). De vergelijking werd gemaakt met placebo; in 3 RCT's werd ook een vergelijking gemaakt met NSAID's (celecoxib). In alle onderzoeken was het gebruik van paracetamol toegestaan, met NSAID's als noodmedicatie.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van zeer laag tot hoog (in de gevallen waarbij sprake was van hoge kwaliteit van bewijs, was de conclusie dat er geen klinisch relevant voordeel van glucosamine gevonden werd). In het merendeel van de onderzoeken was sprake van risico op vertekening van de resultaten, onnauwkeurigheid en in sommige gevallen van inconsistentie. Hoewel enkele onderzoeken gericht zijn op artrose in een ander gewricht dan de knie is besloten niet verder af te waarden voor indirect bewijs, omdat niet verwacht wordt dat de resultaten hierdoor substantieel worden beïnvloed.

#### Effectiviteit

**Glucosamine versus placebo.** Er is onzekerheid (kwaliteit van bewijs matig tot laag) over het bestaan van klinisch relevante voordelen van het gebruik van glucosamine vergeleken met placebo voor alle cruciale uitkomstmaten (pijn, functioneren, structuurmodificatie, kwaliteit van leven).

**Chondroïtine versus placebo.** Er is onzekerheid (kwaliteit van bewijs zeer laag tot laag) over het bestaan van klinisch relevante voordelen van het gebruik van chondroïtine vergeleken met placebo voor alle cruciale uitkomstmaten (pijn, functioneren, structuurmodificatie, kwaliteit van leven). Op uitkomsten op de korte termijn (< 3 maanden) is er mogelijk een effect van chondroïtine, echter de kwaliteit van het bewijs is laag, waardoor deze effecten onzeker zijn.

**Glucosamine in combinatie met chondroïtine versus placebo.** Er is onzekerheid (kwaliteit van bewijs matig tot laag) over het bestaan van klinisch relevante voordelen van het gebruik van glucosamine in combinatie met chondroïtine vergeleken met placebo voor alle cruciale uitkomstmaten (pijn, functioneren, structuurmodificatie, kwaliteit van leven). Er is een mogelijk klinisch relevant voordeel van glucosamine in combinatie met chondroïtine op de korte termijn op een 0-100 mm VAS-schaal en op de SF-36 fysieke subschaal. Op de lange termijn (> 3 maanden) werden geen klinisch relevante voordelen meer gezien. Als gevolg hiervan heeft de NICE-werkgroep geoordeeld dat het bewijs voor een analgetisch effect niet voldoende is.

#### Bijwerkingen

Bijwerkingen werden vaak gebrekkig gerapporteerd. Er lijkt geen sprake te zijn van het optreden van bijwerkingen in het nadeel van glucosamine

of chondroïtine, maar deze effecten werden omgeven met onzekerheid (de onderzoeken waren niet opgezet om bijwerkingen vast te stellen).

#### Conclusie

Er is veel onzekerheid (algehele kwaliteit van bewijs laag) over het bestaan van klinisch relevante voordelen van het gebruik van glucosamine en chondroïtine (geïsoleerd of in combinatie) vergeleken met placebo voor alle cruciale uitkomstmaten (pijn, functioneren, structuurmodificatie, bijwerkingen, kwaliteit van leven).

#### Van bewijs naar aanbeveling

In zijn algemeenheid is de kwaliteit van het bewijs laag en worden er geen klinisch relevante voordelen gezien van glucosamine en chondroïtine ten opzichte van placebo. Er was veel onzekerheid over het optreden van bijwerkingen. Als er sprake leek te zijn van klinisch relevante effecten, dan waren deze met name zichtbaar op de korte termijn (< 3 maanden) en omgeven met veel onzekerheid. De werkgroep is hierdoor van mening dat er geen plaats is voor een behandeling met glucosamine en/of chondroïtine van patiënten met knieartrose.

#### Aanbeveling

Glucosamine en chondroïtine worden niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met knieartrose.

### 12 Analgetica bij knieartrose

In deze noot worden de volgende analgetica besproken:

- paracetamol;
- NSAID's (volgens vaste dosering oraal, *on demand* oraal en dermaal);
- opiaten;
- antidepressiva.

De paragraaf *Van bewijs naar aanbeveling* en de aanbevelingen zijn integraal aan het einde van de noot geformuleerd.

#### A Paracetamol

##### Achtergrond

Volgens de NHG-Standaard Pijn is paracetamol voor patiënten van alle leeftijden eerste keus bij acute en chronische pijn, omdat dit middel een breed veiligheidsprofiel heeft en omdat er zeer ruime ervaring mee is opgedaan.

##### Uitgangsvraag

Is paracetamol, vergeleken met placebo of NSAID's, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

##### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen (pijn, stijfheid);
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. De paragraaf in deze richtlijn betreffende paracetamol is niet geüpdatet en gebaseerd op een literatuursearch tot en met 2007. Het NHG heeft een aanvullende search uitgevoerd van 2008 tot juli 2015.

##### Resultaten

Er werd één Cochrane-meta-analyse gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met placebo en met NSAID's bij patiënten met artrose; hieruit zijn alleen gegevens gebruikt die specifiek betrekking hadden op patiënten met knieartrose [Towheed 2006a]. Daarnaast werd er een RCT gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met placebo bij patiënten met knieartrose [Herrero-Beaumont 2007].

De aanvullende literatuursearch leverde nog twee RCT's op: een RCT waarin paracetamol werd vergeleken met rofecoxib bij patiënten met knieartrose [Schnitzer 2009] en een RCT bij personen met knieklachten uit de algemene populatie, waarin paracetamol werd vergeleken met ibuprofen [Doherty 2011].

##### Beschrijving onderzoeken

*Paracetamol versus placebo.* De meta-analyse [Towheed 2006a] includeerde 4 RCT's (n = 1189) waarin 4000 mg paracetamol per dag werd vergeleken met placebo bij patiënten met knieartrose. Een van

deze onderzoeken duurde een week [Golden 2004], 2 onderzoeken duurden 6 weken [Amadio 1983; Miceli-Richard 2004] en het vierde onderzoek duurde 12 weken [Case 2003]. De RCT die niet in de meta-analyse was opgenomen onderzocht de vergelijking tussen paracetamol 3000 mg per dag en placebo bij 214 patiënten met knieartrose en duurde 6 maanden. Dit onderzoek onderzocht daarnaast het effect van glucosamine op knieartrose, maar deze resultaten zijn voor deze zoekvraag buiten beschouwing gelaten [Herrero-Beaumont 2007].

*Paracetamol versus NSAID's.* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen heup- en knieartrose. In de meta-analyse werden 10 RCT's geïncludeerd, waarin verschillende doseringen paracetamol werden vergeleken met NSAID's (ibuprofen, diclofenac, celecoxib, naproxen en rofecoxib) [Towheed 2006a]. De RCT van Schnitzer [Schnitzer 2009] includeerde 403 patiënten met knieartrose en duurde 4 weken. Patiënten werden gerandomiseerd naar paracetamol met vertraagde afgifte 1300 mg 3 dd, rofecoxib 12,5 mg eenmaal daags, of rofecoxib 25 mg eenmaal daags. De RCT van Doherty [Doherty 2011] includeerde 892 mensen met kniepijn (van wie 85% voldeed aan de artrosecriteria van het American College of Rheumatology). Van hen werden er 222 gerandomiseerd naar 1000 mg paracetamol 3 dd en 224 naar 400 mg ibuprofen 3 dd. De overige patiënten werden gerandomiseerd naar combinaties van paracetamol en ibuprofen. Het onderzoek duurde 13 weken.

##### Kwaliteit van bewijs

*Paracetamol versus placebo.* Er was sprake van kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Daarom is de kwaliteit van bewijs laag.

*Paracetamol versus NSAID's.* Er was sprake van kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Daarnaast zijn de resultaten niet afzonderlijk gerapporteerd voor knieartrose, maar voor artrose in heup of knie, dus is er sprake van indirect bewijs op het niveau van de patiënt. De kwaliteit van bewijs is daarom zeer laag.

##### Effectiviteit

*Paracetamol versus placebo.* Er was geen verschil tussen paracetamol en placebo wat betreft pijn, stijfheid en functioneren (zie [tabel 3]). Slechts één onderzoek dat was opgenomen in de meta-analyse rapporteerde gegevens over kwaliteit van leven (AIMS-2-vragenlijst). Paracetamol scoorde statistisch significant beter dan placebo op de onderdelen mobiliteit, huishoudelijke taken en lopen en buigen; op de overige onderdelen was er geen verschil.

*Paracetamol versus NSAID's.* Verschillende vergelijkingen in de meta-analyse laten zien dat NSAID's tot een kleine verlichting van de pijn leiden in vergelijking met paracetamol, maar de verschillen zijn niet klinisch relevant. De SMD's liggen tussen -0,37 en -0,19. Hetzelfde geldt voor stijfheid (SMD's tussen -0,20 en -0,30 in het voordeel van NSAID's) [Towheed 2006a]. De resultaten van de RCT's die niet in de meta-analyse waren opgenomen sluiten hierbij aan. Functioneren is in 2 RCT's gerapporteerd, waarbij er geen klinisch relevant verschil was tussen paracetamol en NSAID's [Schnitzer 2009; Doherty 2011].

##### Bijwerkingen

Er zijn te weinig patiënten onderzocht om een onderbouwde uitspraak over verschil in bijwerkingen tussen paracetamol, NSAID's en placebo te kunnen doen. De hier beschreven onderzoeken zijn effectiviteitsonderzoeken die niet opgezet zijn om verschillen in aantallen en aard bijwerkingen te onderzoeken.

*Paracetamol versus placebo.* Er was geen verschil tussen paracetamol en placebo wat betreft de bijwerkingen (zie [tabel 3]). Het aantal patiënten met een cardiovasculaire bijwerking is niet meegenomen omdat dit slechts in één onderzoek met een duur van één week was gerapporteerd.

*Paracetamol versus NSAID's.* De meta-analyse liet geen verschil zien in het totaal aantal bijwerkingen tussen paracetamol en NSAID's. Wel traden er iets meer gastro-intestinale bijwerkingen op bij

gebruik van niet-COX-2-selectieve NSAID's dan bij gebruik van paracetamol (RR 1,47; 95%-BI 1,08 tot 2,00), maar dit verschil was niet klinisch relevant. Tussen COX-2-selectieve remmers en paracetamol en tussen alle NSAID's en paracetamol was er geen verschil in gastro-intestinale bijwerkingen. Het aantal uitvallers vanwege bijwerkingen was iets groter in de groepen die NSAID's gebruikten dan in de groepen die paracetamol gebruikten (RR 2,00, 95%-BI 1,05 tot 3,81). In de overige 2 RCT's [Schnitzer 2009, Doherty 2011] waren er geen verschillen in het optreden van bijwerkingen tussen de paracetamol- en NSAID-groepen.

#### Conclusie

Er is veel onzekerheid over het voordeel van paracetamol ten opzichte van placebo wat betreft effectiviteit en bijwerkingen (algehele kwaliteit van bewijs laag).

Er is zeer veel onzekerheid over het bestaan van klinisch relevante verschillen in effecten en bijwerkingen tussen paracetamol en NSAID's (algehele kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### B NSAID's on demand

##### Achtergrond

NSAID's geven een verhoogd risico op renale, gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen. De perceptie is daarom dat beperken van het gebruik hiervan (*on demand*) veiliger zou kunnen zijn dan continu gebruik. Gebruik on demand zou echter tot subtherapeutische spiegels kunnen leiden en zo bij sommige patiënten de symptomen niet voldoende onderdrukken.

##### Uitgangsvraag

Zijn NSAID's on demand, vergeleken met continu gebruik van NSAID's, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

##### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen (pijn, stijfheid);
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen;
- hoeveelheid gebruikte NSAID's.

Er is een literatuursearch gedaan (searchdatum tot en met juli 2015) naar SR's en RCT's die NSAID's on demand vergeleken met continu gedoseerde NSAID's.

##### Resultaten

Er werden twee RCT's gevonden die celecoxib on demand vergeleken met continu gedoseerde celecoxib bij patiënten met artrose [Luyten 2007, Strand 2011].

##### Beschrijving onderzoeken

Het onderzoek van Luyten [Luyten 2007] includeerde 123 patiënten met knieartrose die gerandomiseerd werden naar celecoxib 200 mg 1 dd of naar placebo. In beide groepen werd ingeval van een tijdelijke verergering overgestapt op noodmedicatie, die in beide groepen celecoxib 200 mg 1 dd inhield. De duur van de RCT was 24 weken.

Het onderzoek van Strand [Strand 2011] includeerde 875 patiënten met knieartrose die gerandomiseerd werden naar celecoxib 200 mg 1 dd, waarbij in geval van tijdelijke verergering een extra tablet (placebo) werd toegevoegd, of naar placebo, waarbij in geval van tijdelijke verergering celecoxib 200 mg 1 dd werd toegevoegd. Het onderzoek duurde 22 weken.

##### Kwaliteit van bewijs

Er is niet afgewaardeerd vanwege kans op vertekening. Er is echter sprake van indirect bewijs: zowel patiënten met heup- als knieartrose werden geïncludeerd, waarbij hiertussen in de analyses geen onderscheid werd gemaakt. Bovendien werden in één onderzoek [Strand 2011] alleen patiënten gerandomiseerd die in de maand voorafgaand aan de screening dagelijks NSAID's gebruikten en tijdens de 'wash out'-periode een tijdelijke verergering kregen die succesvol werd behandeld met celecoxib. Er is daarnaast sprake van onnauwkeurigheid. Omdat er slechts twee onderzoeken gepubliceerd zijn die beide door de fabrikant van celecoxib gesponsord zijn, is de kans op publicatiebias groot. De kwaliteit van het bewijs is daarom zeer laag.

**Tabel 3** Effecten van paracetamol vergeleken met placebo bij knieartrose

Uitkomstmaat (duur onderzoeken)	Absoluut effect (95%-BI)	Relatief effect (95%-BI)	Aantal patiënten (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs
Pijn (3 tot 6 maanden)	SMD 0,13 (-0,37 tot 0,11)	-	269 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Matig (vanwege kans op vertekening)
Stijfheid (12 weken)	SMD 0,11 (-0,41 tot 0,63)	-	57 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)
Functie (6 weken tot 6 maanden)	SMD -0,09 (-0,21 tot 0,03)	-	1041 (3 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Matig (vanwege kans op vertekening)
Aantal patiënten met een bijwerking (1 tot 6 weken)	10 minder per 1000 (57 minder tot 44 meer)	RR 0,96 (0,78 tot 1,17)	1132 (3 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Matig (vanwege kans op vertekening)
Aantal patiënten met een gastro-intestinale bijwerking (1 tot 6 weken)	10 meer per 1000 (26 minder tot 60 meer)	RR 1,08 (0,8 tot 1,46)	1082 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)
Aantal gastro-intestinale bijwerkingen (6 maanden)	99 minder per 1000 (223 minder tot 151 meer)	RR 0,71 (0,35 tot 1,44)	76 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid)
Aantal uitvallers vanwege toxiciteit	13 meer per 1000 (10 minder tot 48 meer)	RR 1,23 (0,82 tot 1,84)	1355 (4 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)

**Effectiviteit**

*Luyten 2007.* Er waren geen statistisch significante verschillen tussen continu gebruik van NSAID's en NSAID's on demand in pijn, stijfheid en functie. Het aantal dagen dat er rescue-medicatie nodig was, bedroeg 48 (SD 21) in de continue groep en 53 (SD 14) in de 'on demand'-groep ( $p = 0,031$ ), maar dit verschil werd door de werkgroep niet beoordeeld als klinisch relevant. De totale hoeveelheid gebruikte medicatie was niet gerapporteerd. Kwaliteit van leven was niet onderzocht.

*Strand 2011.* Continu gebruik van celecoxib liet significant betere, maar klinisch niet-relevante resultaten zien dan gebruik on demand wat betreft pijn, stijfheid en functie. In de continue groep waren er 0,54 tijdelijke verergeringen per maand, in de 'on demand'-groep 0,93 per maand (RR = 0,58,  $p < 0,0001$ , geen 95%-BI gerapporteerd). Het aantal dagen dat er rescue-medicatie nodig was, was ongeveer 6,8 in de continue groep en 10,6 in de 'on demand'-groep tijdens de onderzoeksduur van 22 weken ( $p = 0,0012$ ); de totale hoeveelheid gebruikte medicatie was niet gerapporteerd.

**Bijwerkingen**

Er werden geen verschillen in optreden van bijwerkingen gerapporteerd tussen continue therapie en therapie on demand. Ook het aantal uitvallers als gevolg van bijwerkingen verschilde niet tussen beide groepen.

**Conclusie**

Er is zeer veel onzekerheid over een voordeel van continu gebruik van NSAID's boven gebruik van NSAID's on demand, zowel wat betreft effectiviteit als wat betreft veiligheid. De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

**C Dermale NSAID's****Achtergrond**

Dermale NSAID's zouden effectief kunnen zijn bij knieartrose. Na plaatselijk aanbrengen van NSAID's kunnen er therapeutische spiegels worden aangetoond in de gewrichtsvloeistof, spieren en fascia. Dermale NSAID's kunnen farmacologische effecten hebben op zowel intra- als extra-artculaire structuren. Aangenomen wordt dat het werkingsmechanisme gelijk is aan dat van orale NSAID's. Het maximaal te bereiken plasmaniveau is slechts 15% van dat van een gelijkwaardige dosering orale NSAID's, waardoor te verwachten is dat dermale NSAID's minder systemische bijwerkingen hebben dan orale NSAID's.

**Uitgangsvraag**

Zijn dermale NSAID's, vergeleken met orale NSAID's of placebo, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

**Cruciale uitkomstmaten**

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen (pijn, stijfheid);
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. De paragraaf in deze richtlijntekst betreffende dermale NSAID's is gebaseerd op een literatuursearch tot en met 2007 naar meta-analyses en RCT's die dermale NSAID's vergeleken met orale NSAID's of placebo. De NHG-werkgroep heeft een aanvullende search uitgevoerd van 2008 tot juli 2015.

**Resultaten**

Er werd 1 meta-analyse [Towheed 2006b] over Pennsaid (dermale diclofenacoplossing/druppels) bij patiënten met knieartrose gevonden. Deze bevatte één RCT waarin dermale diclofenac werd vergeleken met orale diclofenac, en 3 RCT's waarin dermale diclofenac werd vergeleken met placebo. Daarnaast werden 2 RCT's gevonden die niet in deze meta-analyse waren opgenomen: 1 waarin dermale diclofenac(gel) werd vergeleken met placebo [Niethard 2005] en 1 waarin dermale ibuprofen(crème) werd vergeleken met placebo [Trnavsky 2004]. De aanvullende literatuursearch leverde een Cochrane-review op naar dermale NSAID's voor chronische musculoskeletale pijn [Derry 2012]. Deze meta-analyse includeerde 32 publicaties, waarvan er 18 specifiek over knieartrose gingen en 6 over artrose, maar niet specifiek over de knie.

**Beschrijving onderzoeken**

*Dermale NSAID's versus orale NSAID's.* Er was een meta-analyse waarin 1 dubbelblinde RCT was opgenomen met 622 deelnemers met knieartrose die werden gerandomiseerd naar dermale diclofenac (Pennsaid 3 dd 50 druppels) of orale diclofenac (dosering niet gerapporteerd). De duur van het onderzoek was 12 weken.

*Dermale NSAID's versus placebo.* Er was een meta-analyse bestaande uit 3 RCT's met 697 deelnemers, allen patiënten met knieartrose. De follow-up varieerde van 4 tot maximaal 12 weken. De dosering van diclofenac was 4 dd 50 druppels.

Daarnaast waren er 2 RCT's die niet in de meta-analyse waren opgenomen. Eén RCT includeerde 238 patiënten met knieartrose die gerandomiseerd werden naar 4 dd 1,16% diclofenacgel of placebogel. De duur van de RCT was drie weken. Eén RCT includeerde 50 patiënten met knieartrose die gerandomiseerd werden naar 3 dd 200 mg ibuprofen-crème of placebocrème, met een onderzoeksduur van 8 dagen.

**Kwaliteit van bewijs**

De individuele RCT's die geïncludeerd waren in de meta-analyse [Towheed 2006b] waren van goede kwaliteit (Jadad-score gemiddeld 4,5), dus de kans op vertekening was laag. Wel waren alle geïncludeerde onderzoeken gefinancierd door de fabrikant van Pennsaid. De kwaliteit van het bewijs werd daarom beoordeeld als matig.

De kwaliteit van de 2 overige RCT's was goed (kleine kans op vertekening), maar de aantallen deelnemers waren niet groot, dus er is sprake van onnauwkeurigheid. Bovendien waren beide onderzoeken gefinancierd door de farmaceutische industrie. De kwaliteit van het bewijs is daarom laag.

**Effectiviteit**

*Dermale NSAID's versus orale NSAID's.* Er waren geen statistisch significante verschillen tussen dermale en orale diclofenac in pijn, stijfheid en functie na 12 weken behandeling. Kwaliteit van leven was niet onderzocht.

*Dermale NSAID's versus placebo.* De meta-analyse liet zien dat dermale diclofenac significant beter was dan placebo wat betreft pijn (SMD -0,33; 95%-BI -0,48 tot -0,18), stijfheid (SMD -0,30; 95%-BI -0,45 tot -0,15) en functie (SMD -0,35; 95%-BI -0,50 tot -0,20); deze verschillen waren echter niet klinisch relevant. De resultaten van de 2 afzonderlijke RCT's kwamen hiermee overeen.

**Bijwerkingen**

*Dermale NSAID's versus orale NSAID's.* Bij gebruik van dermale diclofenac traden er significant minder gastro-intestinale bijwerkingen (RR 0,72; 95%-BI 0,59 tot 0,87) en ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (RR 0,35; 95%-BI 0,17 tot 0,72) op, en significant meer gevallen van droge huid (RR 20,8; 95%-BI 7,7 tot 55,9) en huiduitslag (RR 7,2; 95%-BI 2,9 tot 18,1). Er was geen verschil tussen beide groepen wat betreft totaal aantal uitvallers, maar dermale diclofenac leidde tot een significant lager aantal uitvallers door gebrek aan effect dan orale diclofenac (RR 2,80; 95%-BI 1,38 tot 5,67).

*Dermale NSAID's versus placebo.* De meta-analyse liet zien dat bij gebruik van dermale diclofenac meer gevallen van droge huid optraden dan bij gebruik van placebo (RR 1,74; 95%-BI 1,37 tot 2,22). Er was geen verschil tussen dermale diclofenac en placebo wat betreft paresthesie, uitslag of gastro-intestinale bijwerkingen. Ook was er geen verschil in het aantal uitvallers uit de RCT's. De RCT van Niethard liet geen verschillen zien in aantallen bijwerkingen. Uitvallers waren er niet in deze RCT. In de RCT van Trnavsky waren er geen uitvallers en traden in geen van beide groepen bijwerkingen op.

## Conclusie

Er is grote zekerheid dat er geen verschil in effectiviteit is tussen dermale en orale NSAID's, en dat dermale NSAID's tot meer lokale bijwerkingen (droge huid, uitslag), maar tot minder gastro-intestinale bijwerkingen leiden dan orale NSAID's (kwaliteit van bewijs matig). Over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van dermale NSAID's ten opzichte van placebo is grote onzekerheid. Ook is het erg onzeker of er verschillen in bijwerkingen zijn tussen dermale NSAID's en placebo in het optreden van bijwerkingen (kwaliteit van bewijs laag). De resultaten van de meta-analyse van Derry sloten hierbij aan en veranderden de conclusie niet.

## D Opiaten

### Achtergrond

Het is onduidelijk wat de voordelen zijn van het voorschrijven van opiaten bij patiënten met knieartrose.

### Uitgangsvraag

Zijn opiaten, vergeleken met placebo, paracetamol of NSAID's, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen (pijn en stijfheid);
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. In de NICE-richtlijn is geen onderscheid gemaakt tussen sterk werkende (morphine, oxycodon, buprenorfine, methadon, fentanyl, oxymorfon) en zwak werkende opiaten (tramadol, codeïne). De paragraaf in deze richtlijntekst betreffende opiaten is gebaseerd op een literatuursearch tot en met 2007 naar meta-analyses en RCT's die opiaten vergeleken met placebo, paracetamol of NSAID's. Er is geen update van de literatuur uitgevoerd omdat de NHG-werkgroep geen nieuwe evidence verwachtte voor dit onderwerp.

### Resultaten

De volgende onderzoeken werden geïnccludeerd:

*Opiaten versus placebo.* Eén meta-analyse over pijnmedicatie bij knieartrose bevatte zes RCT's waarin opiaten werden vergeleken met placebo bij patiënten met knieartrose [Bjordal 2007].

*Opiaten versus paracetamol.* Over de vergelijking tussen opiaten en paracetamol werd geen meta-analyse gevonden, maar wel één RCT waarin tramadol met paracetamol werd vergeleken bij patiënten met knieartrose [Bianchi 2003].

*Opiaten versus NSAID's.* Eén Cochrane-meta-analyse [Cepeda 2006] over tramadol bij artrose bevatte 1 RCT waarin tramadol werd vergeleken met diclofenac bij patiënten met knieartrose.

### Beschrijving onderzoeken

*Opiaten versus placebo.* Er was 1 meta-analyse die 6 RCT's met 1057 deelnemers (allen patiënten met knieartrose) analyseerde. De follow-up van de deelnemers varieerde van 1 tot 12 weken, maar in elke RCT kon het tijdstip van 2 tot 4 weken worden gebruikt voor het bepalen van de effecten op de uitkomstmaten. In de RCT's werden verschillende opiaten gebruikt (n = 2 RCT's tramadol, n = 2 RCT's oxymorfon, n = 1 RCT oxycodon, n = 1 RCT codeïne, n = 1 RCT morfinesulfaat).

*Opiaten versus paracetamol.* Er was 1 RCT met 20 patiënten met knieartrose. De deelnemers hadden bij aanvang van een onderzoek een VAS-score voor pijn van minimaal 40 op een schaal van 0 tot 100. Van de deelnemers werden er 10 gerandomiseerd naar tramadol (3 dd 50 mg), van wie er echter maar 8 in de analyse werden meegenomen, en 10 naar paracetamol (3 dd 500 mg). De duur van het onderzoek was 1 week.

*Opiaten versus NSAID's.* Er was 1 meta-analyse van 1 dubbelblinde RCT met 108 deelnemers met artrose van heup en/of knie die werden gerandomiseerd naar tramadol of diclofenac. De duur van het onderzoek was 28 dagen. De dosering van tramadol was maximaal 300 mg/dag, de dosering van diclofenac maximaal 150 mg/dag.

### Kwaliteit van bewijs

*Opiaten versus placebo:* de zes RCT's waren van goede kwaliteit. Er was echter sprake van onnauwkeurigheid, waardoor de kwaliteit van het bewijs matig is.

*Opiaten versus paracetamol:* er was sprake van kans op vertekening omdat de 'intention-to-treat'-analyse in de RCT niet op de juiste manier was uitgevoerd. Er was daarnaast een zeer klein aantal deelnemers, dus ook sprake van onnauwkeurigheid. De kwaliteit van het bewijs is daarom laag.

*Opiaten versus NSAID's.* De RCT was van goede kwaliteit, maar er was sprake van onnauwkeurigheid in de resultaten. Omdat er patiënten met artrose aan knie en/of heup zijn geïnccludeerd, was er sprake van indirect bewijs op het niveau van de patiënt. De kwaliteit van het bewijs is daarom laag.

### Effectiviteit

*Opiaten versus placebo.* Opiaten waren statistisch significant beter dan placebo voor pijnverlichting (VAS-score van 0 tot 100; gemiddelde verschil 10,5; 95%-BI 7,4 tot 13,7) na 2 tot 4 weken, maar dit effect was niet klinisch relevant. Stijfheid, functioneren en kwaliteit van leven waren niet gerapporteerd voor patiënten met knieartrose.

*Opiaten versus paracetamol.* In de groep die gerandomiseerd was naar tramadol daalde de VAS-score voor pijn, 120 minuten na toedienen van de medicatie, van 72,5 naar 58. In de paracetamolgroep daalde deze score van 73 naar 38. Het verschil tussen beide groepen was dus 20,5 punten ten gunste van paracetamol (p < 0,05; 95%-BI is niet gerapporteerd). Stijfheid, functioneren en kwaliteit van leven waren niet gerapporteerd voor patiënten met knieartrose.

*Opiaten versus NSAID's.* Er was geen verschil tussen tramadol en diclofenac wat betreft het aantal patiënten met ten minste een matige verbetering in de gecombineerde uitkomstmaat van pijn, stijfheid en functioneren (RR 1,04; 95%-BI 0,72 tot 1,50; verbetering op de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis-index) totaalscore: tramadol: 3,9 ± 1,6; diclofenac: 4,0 ± 1,7). Pijn, stijfheid en functioneren werden niet apart gerapporteerd, en kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd voor patiënten met knieartrose.

### Bijwerkingen

*Opiaten versus placebo.* Er was een grote uitval (20 tot 50%) in de groepen die gerandomiseerd waren naar opiaten. De uitval in de placebogroepen is niet gerapporteerd.

*Opiaten versus paracetamol.* In de tramadolgroep hadden 2 patiënten (20%) last van misselijkheid en overgeven. Dit kwam in de paracetamolgroep niet voor. In de tramadolgroep vielen 2 patiënten (20%) uit, terwijl er in de paracetamolgroep geen patiënten uitvielen. Er werden geen 95%-BI's of p-waarden gerapporteerd.

*Opiaten versus NSAID's.* In de groepen die gerandomiseerd waren naar tramadol traden bij meer patiënten niet-ernstige bijwerkingen op dan in de groepen die naar diclofenac gerandomiseerd waren (RR 6,0; 95%-BI 1,41 tot 25,5); er was geen significant verschil in het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen tussen tramadol en diclofenac (RR 5,0; 95%-BI 0,60 tot 41,4). Niet-ernstige bijwerkingen waren gedefinieerd als lichte bijwerkingen, zoals lichte misselijkheid of obstipatie. Ernstige bijwerkingen waren gedefinieerd als bijwerkingen die dermate ernstig waren, dat patiënten daardoor met de medicatie stopten, zoals ernstige misselijkheid.

### Conclusie

*Opiaten versus placebo.* Er is veel zekerheid dat er geen klinisch relevant voordeel is van opiaten boven placebo in pijnverlichting bij patiënten met knieartrose; opiaten leiden tot grote uitval (kwaliteit van bewijs: matig).

*Opiaten versus paracetamol.* Er is veel onzekerheid over het bestaan van een klinisch relevant verschil in pijnverlichting tussen tramadol en paracetamol, waarbij paracetamol iets gunstiger naar voren kwam (kwaliteit van bewijs: laag)

*Opiaten versus NSAID's.* Er is veel onzekerheid over

het bestaan van een klinisch relevant verschil tussen tramadol en diclofenac bij patiënten met knieartrose. Wel traden er meer niet-ernstige bijwerkingen op bij tramadolgebruik dan bij gebruik van diclofenac; in het optreden van ernstige bijwerkingen was er echter geen significant verschil (kwaliteit van bewijs: laag)

## E Antidepressiva

### Achtergrond

Antidepressiva in een lage dosering zouden een antinociceptieve werking kunnen hebben bij knieartrose.

### Uitgangsvraag

Zijn antidepressiva, vergeleken met placebo, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen (pijn, stijfheid);
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. De paragraaf in deze richtlijntekst betreffende antidepressiva is gebaseerd op een literatuursearch tot en met 2007 naar meta-analyses en RCT's die de effectiviteit en veiligheid van tricyclische antidepressiva (TCA's), specifieke serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) vergeleken met placebo. De NHG-werkgroep heeft een aanvullende search uitgevoerd van 2008 tot juli 2015.

### Resultaten

In de NICE-richtlijn werd één kleine RCT naar het TCA imipramine [Scott 1969] gevonden, waarin de uitkomsten 'symptomen' en 'functies' werden onderzocht. Er werden geen relevante cohortonderzoeken of patiëntcontroleonderzoeken gevonden. De aanvullende literatuursearch van 2008 tot juli 2015 leverde vier RCT's op waarin de SNRI duloxetine werd vergeleken met placebo bij patiënten met knieartrose [Chappell 2009, Chappell 2011, Frakes 2011, Abou-Raya 2012].

### Beschrijving onderzoeken

*Imipramine versus placebo.* Er was een crossover-onderzoek n = 24 (van wie 7 met artrose) waarin patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met het TCA imipramine 3 dd 25 mg of placebo. Alleen de resultaten voor patiënten met artrose (gewricht is niet genoemd) werden gerapporteerd in de NICE-richtlijn. De duur van het onderzoek was 6 weken; 3 weken voor elke behandeling. Vijf patiënten werden gerandomiseerd naar 3 weken imipramine, gevolgd door 3 weken placebo; 2 patiënten werden gerandomiseerd naar 3 weken placebo, gevolgd door 3 weken imipramine.

*Duloxetine versus placebo.* Er was een RCT (n = 231) [Chappell 2009] waarin patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met 60 tot 120 mg duloxetine per dag (n = 111) of placebo (n = 120). Het onderzoek duurde 16 weken: 1 week screeningsperiode, 13 weken daadwerkelijke behandeling, 2 weken afbouwen medicatie. Patiënten die gerandomiseerd waren naar duloxetine, kregen de eerste week van de interventieperiode 30 mg 1 dd, de 6 weken daarna 60 mg 1 dd, en werden na de zevende week opnieuw gerandomiseerd, naar 60 mg duloxetine 1 dd of 120 mg duloxetine 1 dd. In een andere RCT (n = 256) [Chappell 2011] werden patiënten met knieartrose gerandomiseerd naar behandeling met duloxetine (n = 128) of placebo (n = 128). De duur van het onderzoek was 16 weken: 1 week screeningsperiode, 13 weken daadwerkelijke behandeling, 2 weken afbouwen medicatie. Patiënten die gerandomiseerd waren naar duloxetine, kregen in de eerste week 30 mg 1 dd, daarna 60 mg 1 dd. Als de respons na 7 weken niet voldoende was (< 30% pijnreductie) werd de dosering verdubbeld naar 120 mg 1 dd. Ook bij uitblijvende respons in de placebogroep na 7 weken werd de dosering 'verdubbeld'. In de RCT (n = 524) van Frakes [Frakes 2011] werden patiënten met knieartrose gerandomiseerd naar duloxetine (n = 264) of placebo (n = 260). Het onderzoek duurde 14 weken:

2 weken screeningsperiode, 10 weken daadwerkelijke behandeling, optioneel 2 weken afbouwen medicatie. Patiënten in de duloxetinegroep kregen de eerste week 30 mg 1 dd, daarna 60 mg 1 dd, en indien nodig vanaf de derde week 120 mg 1 dd. In de RCT (n = 288) van Abou-Raya [Abou-Raya 2012] werden patiënten met knieartrose gerandomiseerd naar duloxetine 60 mg per dag (n = 144) of placebo (n = 144). Het onderzoek duurde 16 weken.

#### Kwaliteit van bewijs

**Imipramine versus placebo.** Het onderzoek was goed uitgevoerd, dus de kans op vertekening was laag. Omdat er echter maar zeven patiënten met artrose waren, is er sprake van grote onnauwkeurigheid. De plaats van de artrose bij de deelnemers was niet gegeven, dus er is sprake van indirect bewijs op het niveau van de patiënt. Daarom wordt de kwaliteit van het bewijs beoordeeld als zeer laag.

**Duloxetine versus placebo.** Er is kans op vertekening: in één onderzoek is de randomisatieprocedure niet omschreven, in drie onderzoeken is de *allocation concealment* niet omschreven en in één onderzoek is de blinding niet omschreven. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid van de resultaten. Drie van de vier onderzoeken zijn gesponsord door de producent van duloxetine. Daarom wordt de kwaliteit van het bewijs beoordeeld als zeer laag.

#### Effectiviteit

**Imipramine versus placebo.** Bij de 5 patiënten die eerst imipramine kregen en daarna placebo verbeterde de pijn (0,8 punten op een schaal van 0 tot 3), de functie (0,4 punten op een schaal van 0 tot 2) en de knijpkracht (19 mmHg). Na 3 weken placebo waren pijn, functie en knijpkracht weer op het uitgangsniveau terug; 95%-BI's werden niet gerapporteerd. Van deze 5 patiënten hadden er 3 voorkeur voor imipramine en 1 geen voorkeur voor imipramine of placebo; van de laatste is de voorkeur onbekend. Ook van de behandelend artsen hadden er drie voorkeur voor imipramine en één geen voorkeur.

Bij de 2 patiënten die eerst placebo kregen en daarna imipramine waren er na beide behandelperiodes geen veranderingen in pijn en functie ten opzichte van baseline. In deze groep verbeterde de knijpkracht na de placebobehandeling met 12,5 mmHg en na de imipraminebehandeling met 42,5 mmHg ten opzichte van het uitgangsniveau. Beide patiënten hadden geen voorkeur voor imipramine of placebo. Van de behandelend artsen had er één voorkeur voor imipramine en had de ander geen voorkeur.

**Duloxetine versus placebo.** In de verschillende onderzoeken varieerde het verschil in respons tussen de duloxetinegroep en de interventiegroep op de WOMAC-pijnschaal van 6,5 tot 13, op de WOMAC-stijfheidsschaal van 2,4 tot 8, en op de WOMAC-functieschaal van 4,8 tot 7,8 (alle schalen omgerekend naar een schaal van 0-100; betrouwbaarheidsintervallen zijn niet gerapporteerd). Deze verschillen waren in de meeste gevallen wel statistisch significant, maar niet klinisch relevant.

In twee onderzoeken zijn uitkomstmaten die gerelateerd zijn aan kwaliteit van leven gerapporteerd (SF-36 [Chappell 2009, Chappell 2011] en EQ-5D [Chappell 2009]). Er waren op enkele domeinen significante verschillen tussen de duloxetine- en placebogroep, maar deze waren zo klein (maximaal 10 op een schaal van 0 tot 100) dat zij niet klinisch relevant werden geacht.

#### Bijwerkingen

**Imipramine versus placebo.** Bijwerkingen werden niet gerapporteerd voor de artrose-subgroep.

**Duloxetine versus placebo.** In de verschillende onderzoeken werd in de duloxetinegroepen structureel een hoger percentage van de deelnemers bijwerkingen gemeld (variërend van 49,5% tot 63,3%) dan in de placebogroepen (variërend van 40,8% tot 50%), maar dit verschil was niet klinisch relevant. Er waren significant meer uitvallers in de duloxetinegroepen dan in de placebogroepen (Chappell 2009: 18,8% versus 5,5%; RR 3,4; 95%-BI 1,5 tot 7,7; Frakes 2011: 15,2% versus 8,8%; RR 1,7; 95%-BI 1,1 tot 2,8). Incidenteel traden er ernstige bijwerkingen op, zoals dehydratie, myocardinfarct, ast-

ma, atriumfibrilleren, acute pyelonefritis, tachycardie, urosepsis, maar dit was zowel het geval in de duloxetinegroepen als in de placebogroepen. Bijwerkingen die vaker optraden in de duloxetinegroepen dan in de placebogroepen waren onder andere: vermoeidheid, misselijkheid, droge mond, obstipatie en overmatig zweten.

#### Conclusie

Er is zeer veel onzekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van antidepressiva ten opzichte van placebo voor de behandeling (vermindering pijn en stijfheid, verbetering functie, verbetering kwaliteit van leven) van knieartrose, maar ook over het optreden van bijwerkingen door duloxetine (onder andere vermoeidheid, misselijkheid, droge mond, obstipatie en overmatig zweten; algehele kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### Van bewijs naar aanbeveling

**Paracetamol en NSAID's.** Er is zeer weinig goed uitgevoerd onderzoek voorhanden dat de effectiviteit en veiligheid van paracetamol vergelijkt met die van placebo of NSAID's. Vrijwel alle RCT's met paracetamol zijn klein, van korte duur, hanteren strikte inclusiecriteria en zijn daardoor niet geschikt om bijwerkingen te onderzoeken. Gegevens uit beschikbare cohortonderzoeken leveren echter ook slechts bewijs van zeer lage kwaliteit over bijwerkingen van paracetamol (zie de NHG-Standaard Pijn). Ook over de effectiviteit van paracetamol is slechts onderzoek van lage tot zeer lage kwaliteit aanwezig. Er is echter wel veel goede ervaring met paracetamol; daarnaast is er onduidelijkheid over het effect van paracetamol in vergelijking met geen behandeling. Daarom wordt paracetamol als eerste-keus-pijnstiller aanbevolen, aansluitend bij de NHG-Standaard Pijn. In een recente SR van Machado [Machado 2015] werden geen nieuwe onderzoeken gevonden waarin alleen patiënten met knieartrose werden geïnccludeerd.

**Opiaten.** Ondanks het zwakke bewijs lijkt er geen effectiviteit te zijn van opiaten boven paracetamol of NSAID's, terwijl er wel meer bijwerkingen zijn. Daarom worden opiaten in eerste instantie niet aanbevolen ter vermindering van de pijn en stijfheid of verbetering van het functioneren bij knieartrose.

**Antidepressiva.** Er is zeer veel onzekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van imipramine of duloxetine ten opzichte van placebo voor de behandeling van artrose. Voor andere antidepressiva dan imipramine of duloxetine is er geen onderzoek voorhanden. Daarnaast kan gebruik van antidepressiva bijwerkingen induceren. In Nederland zijn antidepressiva ook niet geregistreerd voor deze indicatie. Vanwege het ontbreken van goed bewijs wordt het gebruik van antidepressiva bij knieartrose ter vermindering van de pijn en stijfheid of verbetering van het functioneren niet aanbevolen.

**NSAID's on demand.** Er is geen goed bewijs aanwezig om het continue gebruik van NSAID's bij knieartrose aan te bevelen boven het gebruik bij een tijdelijke verergering. Gezien de mogelijke bijwerkingen van NSAID's (zie de NHG-Standaard Pijn), dient het voorschrijven van NSAID's te worden beperkt tot situaties waarin tijdelijke verergering van de knieartrose optreedt, en waarin paracetamol of dermale NSAID's niet voldoende zijn voor het onderdrukken van de pijn.

**Dermale NSAID's.** Een aantal onderzoeken laat zien dat dermale NSAID's niet minder effectief zijn dan orale NSAID's, maar wel minder systemische bijwerkingen geven. Er zijn met name gegevens over de korte termijn beschikbaar, maar omdat patiënten met knieartrose de dermale NSAID's vooral kortdurend zullen gebruiken tijdens een tijdelijke verergering van de klachten, is dit geen belemmering voor aanbeveling in deze standaard. Wel kunnen dermale NSAID's lokale huidirritatie geven. Het is echter niet duidelijk of dermale NSAID's effectiever zijn dan placebo, zij hebben mogelijk wel meer (lokale) bijwerkingen. Een vergelijking van dermale NSAID's met paracetamol ontbreekt helaas. Dermale NSAID's zijn duurder dan orale NSAID's, maar door het gebruik ervan

kan het gebruik van orale NSAID's, en dus het mogelijke optreden van systemische bijwerkingen en/of complicaties, voorkomen of uitgesteld worden. Naar verwachting neemt hierdoor de kosteneffectiviteit van dermale NSAID's toe.

De werkgroep is van mening dat er ter ondersteuning van de algemene adviezen gekozen kan worden voor pijnbestrijding. De werkgroep ziet daarbij onvoldoende redenen om af te wijken van de NHG-Standaard Pijn.

#### Aanbevelingen analgetica

Ter ondersteuning van de algemene adviezen kan een analgeticum worden geadviseerd. Zie hiervoor de NHG-Standaard Pijn.

### 13 Corticosteroidinjecties bij knieartrose

#### Achtergrond

Corticosteroidinjecties worden gebruikt om hoge doses synthetische corticosteroiden toe te dienen aan het kniegewricht, met de bedoeling systemische bijwerkingen te minimaliseren. De indicatie zou met name gebaseerd moeten zijn op pijn en beperkingen.

#### Uitgangsvraag

Zijn corticosteroidinjecties, vergeleken met placebo, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose? **Cruciale uitkomstmaten**

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- symptomen;
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. Deze is gebaseerd op een Cochrane-review van Bellamy [Bellamy 2006a]. In deze meta-analyse werden de resultaten gepoold voor de uitkomstmaten symptomen, functioneren en bijwerkingen. Er werden geen gegevens over kwaliteit van leven gerapporteerd in de review, hiervoor is teruggesleuteld naar de individuele onderzoeken die werden geïnccludeerd in de review. In juli 2015 is er door het NHG een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de SR van Bellamy [Bellamy 2006a]. Hierbij is gezocht naar SR's en RCT's.

#### Resultaten

##### Beschrijving onderzoeken

De meta-analyse van Bellamy [Bellamy 2006a] incluideerde 12 RCT's (totaal aantal deelnemers n = 653) voor de vergelijking tussen intra-articulaire corticosteroidinjecties en intra-articulaire placebo-injecties.

Er was variatie tussen de onderzoeken met betrekking tot type corticosteroid (1 RCT prednisolon, 4 RCT's triamcinolon; 2 RCT's methylprednisolon, 3 RCT's hydrocortisonplossing, 2 RCT's triamcinolonacetonide; 1 RCT cortivazol, 1 RCT methylprednisolon), behandelstrategieën, opzet en omvang van de onderzoeken en lengte van de follow-up.

##### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege het risico op vertekening van de resultaten (gemiddelde Jadad-score van 3 van de 5 items en bij 6 van de 12 onderzoeken was er sprake van adequate randomisatie), indirect bewijs (de diagnose artrose werd op verschillende manieren vastgesteld, waaronder radiologisch), onnauwkeurigheid (de betrouwbaarheidsintervallen incluideerden veelal een niet klinisch relevant effect en daarnaast was er sprake van minder dan 300 events per uitkomstmaat).

##### Effectiviteit

**Na 1 week.** De volgende effecten werden gezien: pijnreductie (100 mm VAS-schaal); gemiddeld verschil -21,91 (95%-BI -29,93 tot -13,89); 3 RCT's; n = 185), aantal herstelde patiënten: RR 1,44 (95%-BI 1,13 tot 1,82). Er waren maar beperkt gegevens beschikbaar voor de uitkomstmaat functioneren op de korte termijn (en deze gegevens lieten geen significante of klinisch relevante verschillen zien).

**Na 2 tot 3 weken.** De volgende effecten werden gezien op ervaren herstel (pijn): RR 1,81 (95%-BI 1,09

tot 3,00) na 2 weken (1 RCT, n = 71); RR 3,11 (95%-BI 1,61 tot 6,01) na 3 weken (1 RCT, n = 118). Voor de uitkomstmaat functioneren was er gebrek aan bewijs.

Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden op langetermijnfollow-upmomenten voor de uitkomstmaten pijn, loopafstand, bewegingsuitslag, stijfheid en kwaliteit van leven.

#### Bijwerkingen

Er zijn te weinig patiënten onderzocht om een uitspraak over bijwerkingen te kunnen onderbouwen. Bovendien werd in de meeste RCT's niet over bijwerkingen gerapporteerd. De bijwerkingen die wel werden gerapporteerd waren niet ernstig.

#### Update literatuur (OARSI-richtlijn)

Er werd een richtlijn van de Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [McAlindon 2014] gevonden, de sluitingsdatum van de zoekactie was maart 2013. De aanbevelingen van deze richtlijn zijn gebaseerd op consensus van inhoudelijke experts waarbij werd uitgegaan van systematische samenvattingen van de beschikbare literatuur. Deze richtlijn acht het gebruik van corticosteroidinjecties op de korte termijn gepast, maar voor effecten op langere termijn hebben andere interventies de voorkeur.

#### Conclusie

Er is veel onzekerheid (kwaliteit van bewijs is zeer laag) over het bestaan van klinisch relevante verschillen in het voordeel van injecties met corticosteroiden ten opzichte van placebo-injecties.

#### Van bewijs naar aanbeveling

Er worden van corticosteroidinjecties effecten gezien op de korte termijn (< 3 weken), maar er bestaat veel onzekerheid over deze effecten. Ondanks het ontbreken van gegevens van voldoende kwaliteit over de mogelijke bijwerkingen is de werkgroep van mening dat deze in zijn algemeenheid beperkt zijn en dat corticosteroidinjecties kunnen worden overwogen. Belangrijk is dat de keuze in nauwe samenspraak met de patiënt gemaakt wordt. Vanwege het ontbreken van aanwijzingen voor verschil in werkzaamheid van middelen kan bijvoorbeeld worden gekozen voor bètamethason of triamcinolonacetonide. De werkgroep adviseert de volgende dosering: 4 mg bètamethason per keer of 20 tot 40 mg triamcinolonacetonide, maximaal 4 keer per jaar met minimaal 6 weken tussen 2 injecties.

#### Aanbeveling

Besprek met de patiënt bij een tussentijdse verergering of bij onvoldoende pijnvermindering met analgetica de toediening van intra-articulaire corticosteroidinjecties. Geef daarbij aan dat de effecten meestal kortdurend zijn (< 3 weken) en dat er soms bijwerkingen kunnen optreden. Geef bijvoorbeeld 4 mg bètamethason of 20 tot 40 mg triamcinolonacetonide, maximaal 4 keer per jaar met een interval van minimaal 6 weken tussen de injecties.

### 14 Hyaluronzuurinjecties bij knieartrose

#### Achtergrond

Hyaluronzuurinjecties worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met knieartrose.

#### Uitgangsvraag

Zijn hyaluronzuurinjecties, vergeleken met placebo en gebruikelijke zorg, aan te bevelen voor patiënten met knieartrose?

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- bijwerkingen;
- kwaliteit van leven.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014].

#### Resultaten

##### Beschrijving onderzoeken

In totaal werden 96 RCT's geïncludeerd (76 afkomstig uit een review van Bellamy [Bellamy 2006b] en 20 daarna gepubliceerde RCT's). In de review werden alle hyaluronzuurproducten geïncludeerd, waaronder geregistreerde en ongeregistreerde

producten in het Verenigd Koninkrijk. Wij hebben ons hier beperkt tot de beschrijving van de geregistreerde producten in het Verenigd Koninkrijk. Hyaluronzuurinjecties werden vergeleken met de volgende interventies: placebo, NSAID's, steroidinjecties, fysiotherapie, oefeningen en gebruikelijke zorg. Er was sprake van variatie tussen de onderzoeken met betrekking tot de doses en behandelingschema's.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van zeer laag tot matig. In het merendeel van de onderzoeken was sprake van risico op vertekening van de resultaten, onnauwkeurigheid en in sommige gevallen van inconsistentie. In de NICE-richtlijn werd niet afgewaardeerd vanwege indirect bewijs, maar vaak betreffen de onderzoeken een tweedelijns setting of is de setting niet gerapporteerd. De werkgroep is van mening dat de resultaten van de onderzoeken daarom niet zonder meer naar de eerste lijn kunnen worden vertaald. Dit heeft tot gevolg dat de kwaliteit van het bewijs verder afneemt. Aangezien de kwaliteit van bewijs in de meeste gevallen al laag tot zeer laag was, is besloten niet verder af te waarderen vanwege indirect bewijs maar aan te sluiten bij de uitspraken in de NICE-richtlijn omdat dit naar verwachting geen invloed zal hebben op de kracht van de aanbevelingen.

#### Effectiviteit

Gegeven de omvang van de evidence en de lange lijst (kwalitatieve) conclusies beperken we ons hier tot een overkoepelende conclusie per vergelijking. Voor de grootte van de effecten wordt verwezen naar de NICE-richtlijn.

**Hyaluronzuur versus placebo.** De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag voor het bestaan van klinisch relevante effecten op pijn in het voordeel van hyaluronzuurinjecties ten opzichte van placebo, NSAID's, steroidinjecties, fysiotherapie, oefeningen en gebruikelijke zorg. Voor het middel Hylan GF20 werd een klinisch relevant voordeel gezien op de WOMAC-pijnschaal (ten opzichte van placebo) (4 RCT's, n = 233). Er was echter veel onzekerheid over dit effect, gegeven de lage kwaliteit van het bewijs. Voor het middel Orthovisc werd eveneens een klinisch relevant voordeel gezien op de WOMAC-pijnschaal op de korte en de lange termijn; ook hier was echter sprake van veel onzekerheid over het effect, gegeven de zeer lage kwaliteit van het bewijs.

**Hyaluronzuur versus NSAID's.** De kwaliteit van het bewijs was matig voor het bestaan van klinisch relevante effecten op pijn in het voordeel van hyaluronzuurinjecties ten opzichte van NSAID's.

**Hyaluronzuur versus corticosteroidinjecties.** De kwaliteit van het bewijs was zeer laag voor het bestaan van klinisch relevante effecten op pijn in het voordeel van hyaluronzuurinjecties ten opzichte van corticosteroidinjecties.

**Hyaluronzuur versus fysiotherapie.** De kwaliteit van het bewijs was zeer laag voor het bestaan van klinisch relevante effecten op pijn en kwaliteit van leven in het voordeel van hyaluronzuurinjecties ten opzichte van fysiotherapie.

**Hyaluronzuur versus gebruikelijke zorg.** De kwaliteit van het bewijs was zeer laag voor het bestaan van klinisch relevante effecten op pijn en kwaliteit van leven in het voordeel van hyaluronzuurinjecties ten opzichte van gebruikelijke zorg.

#### Bijwerkingen

Bijwerkingen werden vaak gebrekkig gerapporteerd en werden omgeven met veel onzekerheid (veelal lage kwaliteit van bewijs).

#### Conclusie

Er is onzekerheid over het bestaan van klinisch relevante effecten in het voordeel van hyaluronzuurinjecties ten opzichte van placebo, NSAID's, steroidinjecties, fysiotherapie, oefeningen en gebruikelijke zorg.

#### Van bewijs naar aanbeveling

In zijn algemeenheid is de kwaliteit van het bewijs laag en worden er geen klinisch relevante effecten of voordelen gezien van hyaluronzuur ten opzichte van andere interventies. Een recent sys-

tematisch literatuuronderzoek [Rutjes 2012] van goede kwaliteit (98 RCT's, n = 12.667) komt tot een soortgelijke conclusie, namelijk dat er een klein maar niet klinisch relevant voordeel bestaat voor hyaluronzuurinjecties, met een toegenomen risico op bijwerkingen. De positieve effecten die gezien werden voor hyaluronzuur ten opzichte van placebo worden omgeven met veel onzekerheid. Daarnaast kan er sprake zijn van het optreden van meer bijwerkingen bij het toepassen van deze middelen. De werkgroep is daardoor van mening dat er geen plaats is voor een behandeling van patiënten met knieartrose met hyaluronzuurinjecties.

#### Aanbeveling

Intra-articulaire injecties met hyaluronzuur worden niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met knieartrose.

### 15 Spoelen van het kniegewricht bij knieartrose

#### Achtergrond

Het artroschopisch spoelen van het kniegewricht bij artrose, met of zonder debridement, wordt soms gebruikt wanneer de patiënt aanhoudende klachten heeft, ondanks medicamenteuze behandeling en oefentherapie, en het plaatsen van een knieprothese nog niet geïndiceerd is. Het spoelen van het gewricht (lavage) wordt meestal artroschopisch uitgevoerd tijdens een dagopname. Het kniegewricht wordt geïrrigeerd met een vloeistof waarbij wordt beoogd dat macroscopische en microscopische kraakbeenafbraakproducten uit de synoviale vloeistof worden verwijderd. Deze interventie kan zonder en met debridement worden uitgevoerd; debridement houdt in dat de eventuele 'flarden' aan het oppervlak van het kraakbeen en de meniscus worden verwijderd zodat er weer een gladder oppervlak ontstaat.

Het spoelen van het gewricht wordt soms gedaan onder plaatselijke verdoving, waarbij de vloeistof wordt ingebraakt door middel van een naald en weer kan wegvloeien via een drain (in de internationale literatuur wordt dit 'tidal irrigation' genoemd). De rationale is dezelfde als bij lavage.

#### Uitgangsvraag

Is artroschopisch spoelen (met of zonder debridement) van het gewricht aan te bevelen bij patiënten met aanhoudende knieklachten ten gevolge van artrose?

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag worden de volgende uitkomstmaten bestudeerd:

- pijn;
- functioneren;
- stijfheid;
- ervaren herstel.

De beantwoording van deze uitgangsvraag is gebaseerd op de NICE-richtlijn Osteoarthritis [NICE 2014]. De literatuurresearch beperkte zich tot een vergelijking met placebocontrolebehandelingen (sham-operaties). Hierdoor viel de RCT van Kirkley [Kirkley 2008] die lavage en debridement in combinatie met oefentherapie en medicatie vergeleek met oefentherapie en medicatie zonder lavage en debridement buiten deze overzichten. Ook deze onderzoeksresultaten zullen echter kort worden besproken. De resultaten uit de NICE-richtlijn worden hieronder op een kwalitatieve wijze samengevat vanwege de heterogeniteit tussen de onderzoeken. De resultaten van twee Cochrane-reviews [Laupattarakasem 2009, Reichenbach 2010] worden eveneens genoemd; de onderzoeken die werden geïncludeerd in deze reviews komen grotendeels overeen met de onderzoeken die werden gebruikt in de NICE-richtlijn.

#### Resultaten

##### Beschrijving onderzoeken

In de NICE-richtlijn [NICE 2014] werden 10 RCT's geïncludeerd die artroschopische lavage (met of zonder debridement) en tidal irrigation vergeleek met elkaar of met een placebo (sham-operatie) bij patiënten met knieartrose. Eén onderzoek vergeleek artroschopische lavage met tidal irrigation, andere onderzoeken vergeleek de interventies met een placebobehandeling.

### Kwaliteit van bewijs

Acht van de tien onderzoeken werden door de NICE-werkgroep van aanvaardbare methodologische kwaliteit bevonden en gebruikt voor de aanbeveling in de NICE-richtlijn. Er is daarom niet afgewaardeerd vanwege kans op vertekening van de resultaten. Er is wel afgewaardeerd met één niveau vanwege inconsistentie van de resultaten en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten. De algehele kwaliteit van het bewijs is daarom beoordeeld als laag.

### Effectiviteit

De onderzoeken waren vergelijkbaar met betrekking tot de diagnose van artrose (radiologisch) en het trialdesign (*parallel group design*), maar toonden verschillen met betrekking tot de interventies en controlebehandeling, de omvang van de onderzoeken en de onderzoeksduur.

Voor de uitkomst pijn lieten 2 RCT's voordeel voor het spoelen zien, 2 voor de placebo- of controlegroep, en 3 lieten geen verschil zien. Voor stijfheid lieten 2 RCT's geen verschil zien, 1 liet betere resultaten zien voor spoelen ten aanzien van mobiliteit maar nadelige ten aanzien van ochtendstijfheid, en 1 RCT liet betere resultaten zien voor spoelen. Voor de uitkomstfunctie lieten 5 RCT's geen verschil zien, 1 RCT liet betere resultaten voor placebo zien, en 1 RCT liet geen verschil op 4 van de 5 uitkomstmaten voor functie zien, maar op één functiemat betere resultaten voor placebo. Met betrekking tot ervaren herstel lieten 2 RCT's geen verschil zien, 1 RCT een voordeel ten aanzien van spoelen, en 1 RCT geen verschil op een door de patiënt gescoorde herstelscore maar een voordeel ten aanzien van spoelen op een door de arts gescoorde herstelscore.

Daarnaast liet de RCT van Kirkley [Kirkley 2008], die lavage en debridement in combinatie met oefentherapie en medicatie [ $n = 94$ ] vergeleek met oefentherapie en medicatie zonder lavage en debridement [ $n = 94$ ], geen additionele waarde van spoelen en debridement zien op pijn en functie na 24 maanden en op alle tussentijdse meetmomenten.

In de afzonderlijke Cochrane-reviews werd geconcludeerd dat arthroscopisch debridement geen voordeel opleverde bij artrose van de knie [Laupatarakasem 2009] en dat het spoelen van het kniegewricht niet resulteerde in betere resultaten voor de patiënt ten aanzien van pijn en functie [Reichenbach 2010].

### Bijwerkingen

De ingesloten onderzoeken rapporteerden geen gegevens over bijwerkingen.

### Conclusie

Er is veel onzekerheid (bewijs van lage kwaliteit) over het bestaan van klinisch relevante voor- en/of nadelen van arthroscopische interventie (met of zonder debridement) in vergelijking met tidal irrigation of met een placebo (sham-operatie) op pijn, functie en ervaren herstel.

### Van bewijs naar aanbeveling

De aanbeveling in de NICE-richtlijn is dat een arthroscopische interventie bij patiënten met knieartrose alleen moet worden overwogen bij slotverschijnselen.

Daarnaast wordt ook in de module Arthroscopie bij artrose van de knie van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging aangegeven dat arthroscopie met lavage, debridement en/of nettooyage niet zinvol is bij patiënten met artrose van de knie [NOV 2010]. Alleen in geval van slotklachten door grote fragmenten in de knie kan arthroscopische verwijdering overwogen worden. Zij baseerden deze aanbeveling op de RCT van Kirkley [Kirkley 2008].

### Aanbeveling

Bij patiënten met slotverschijnselen kan verwijzing voor arthroscopische interventie (met of zonder debridement) worden overwogen.

### 16 Verwijzing voor knieervangende operatie

Voor aanbevelingen over verwijzing naar de orthopedische chirurg en bepalen van het moment waarop verwezen zou moeten worden, is gebruikgemaakt van de NICE-richtlijn uit 2014. De aanbevelingen in deze standaard zijn met de werkgroep

besproken en vervolgens besproken met de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV). Er is tevens aansluiting gezocht bij de richtlijn Totale knieprothese uit 2014 van de NOV, waarin de uitgangsvraag 'Wat is de optimale indicatiestelling voor het plaatsen van een totale knieprothese (TKP)?' centraal staat [NOV 2014]. De NOV werkt aan een keuzetabel om in samenspraak met de patiënt tot een zorgvuldige keuze te komen.

### Aanbeveling

Patiënten met knieartrose die ondanks maximale conservatieve behandeling ernstige klachten en belemmeringen in het dagelijks functioneren houden, worden naar een orthopedisch chirurg verwezen voor het bespreken van de mogelijkheid van een knieervangende operatie.

Patiëntkenmerken (waaronder leeftijd, geslacht, overgewicht/obesitas en comorbiditeit) zijn in principe geen reden om niet te verwijzen naar de orthopedisch chirurg.

### 17 Iliotibiale bandsyndroom

In een systematisch literatuuronderzoek [Van der Worp 2012] naar de etiologie, diagnose en behandeling van het iliotibiale bandsyndroom wordt geconcludeerd dat de kwaliteit van de onderzoeken laag is en de resultaten conflicterend zijn. Op basis van consensus is de werkgroep gekomen tot aanbevelingen voor de praktijk en heeft daarbij mede gebruikgemaakt van de richtlijn *Iliotibiale bandsyndroom* [VSG 2010].

### 18 Ziekte van Osgood-Schlatter

Er zijn geen systematische literatuuronderzoeken, RCT's of prospectieve onderzoeken gevonden over de behandeling van de ziekte van Osgood-Schlatter. Op basis van consensus is de werkgroep gekomen tot aanbevelingen voor de praktijk.

In het algemeen wordt voor de ziekte van Osgood-Schlatter een conservatieve behandeling geadviseerd, wat in het overgrote deel van de gevallen een goed effect heeft. De werkgroep adviseert om (sport)activiteiten die de pijn uitlokken zo mogelijk gedurende een tot twee maanden te verminderen. Bij onvoldoende resultaat wordt de rustperiode telkens met een periode van een of twee maanden verlengd. Een aanzienlijk deel van de pijnklachten verbetert al in de eerste twee maanden [Bloom 2004]. Persisterende zwelling na het verdwijnen van de klachten bij de ziekte van Osgood-Schlatter berust vooral op een verdikking van de patellapees [Rosenberg 1992].

### 19 Jumper's knee

Verschillende auteurs [Christian 2014, Larsson 2012, Van Ark 2011] geven aan dat er een gebrek is aan onderzoeken van voldoende kwaliteit en omvang om het beleid van een *jumper's knee* op te baseren. Op basis van consensus is de werkgroep gekomen tot aanbevelingen voor de praktijk.

### 20 Oefentherapie PFPS

#### Achtergrond

Oefentherapie maakt vaak onderdeel uit van de behandeling van het patellofemorale pijnsyndroom, met als doel pijn te verlichten en het functioneren te verbeteren. De meeste oefenprogramma's richten zich op het versterken van de musculus quadriceps (hoewel meer recent ook heupspieren als mogelijke origine van het patellofemorale pijnsyndroom worden gezien, en dus als aangrijpingspunt voor oefentherapie).

#### Uitgangsvraag

Is oefentherapie, versus geen oefentherapie, aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom?

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag zijn de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- fysiek functioneren;
- ervaren herstel.

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van een Cochrane-review [Van der Heijden 2015].

### Resultaten

#### Beschrijving onderzoeken

In de review van Van der Heijden werden 24 RCT's geïncludeerd ( $n = 1196$ ). Gegevens uit 8 RCT's konden gebruikt worden voor de meta-analyse waarin oefentherapie werd vergeleken met controle (geen behandeling, placebobehandeling of afwachten). De maximale lengte van de follow-upduur varieerde van 4 tot 12 weken. Daarnaast werd in 2 RCT's na 12 maanden nog een extra meting uitgevoerd. De RCT's waren elk in een verschillend land uitgevoerd (Brazilië, Saoedi-Arabië, Canada, Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk, Taiwan, Nederland, Australië); één van de RCT's was in Nederland uitgevoerd. Vijf onderzoeken waren uitgevoerd in de eerste lijn (huisartsen of fysiotherapeuten), 2 in de tweede lijn (orthopeden) en 2 deels in de eerste lijn en deels in de tweede lijn (huisartsen of fysiotherapeuten en sportartsen).

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er is voor de meeste uitkomstmaten afgewaardeerd met één niveau vanwege risico op vertekening van de resultaten door onvolkomenheden in de randomisatieprocedures. Afhankelijk van de uitkomstmaat is er verder afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten, inconsistente resultaten of indirect bewijs (wanneer het alleen patiënten uit de tweede lijn betrof). Er werd niet afgewaardeerd voor de categorie publicatiebias: er waren te weinig onderzoeken om hierover te oordelen.

#### Effectiviteit

De resultaten zijn weergegeven als SMD (pijn, functioneren) of als RR (herstel). In [tabel 4] zijn de uitkomsten gepresenteerd voor de korte termijn (tot drie maanden), in [tabel 5] voor de lange termijn (1 jaar).

Zie voor GRADE evidence-profielen het deel *Totstandkoming en methoden* bij de webversie van deze standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Er werden geen verschillen aangetoond tussen diverse vormen van oefentherapie (thuis versus onder supervisie; gesloten versus open *kinetic chain*, m. quadriceps versus m. quadriceps plus heup).

#### Bijwerkingen

In de SR van Van der Heijden werden geen nadelen besproken van oefentherapie [Van der Heijden 2015].

#### Conclusie

Er bestaat een significant effect van oefentherapie vergeleken met geen oefentherapie op pijn en functioneren op de korte termijn (tot drie maanden) bij patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom, maar niet na een jaar. Over de klinische relevantie van dit effect is veel onzekerheid (algehele kwaliteit van bewijs laag). Ook is er veel onzekerheid over het afwezig zijn van verschillen in effecten tussen diverse vormen van oefentherapie.

#### Van bewijs naar aanbeveling

De klinische relevantie van de effecten van oefentherapie in vergelijking met geen oefentherapie is onzeker. Oefentherapie betreft een behandeling die niet geblyndeerd kan worden voor patiënten, placebo-effecten zijn daarom niet uit te sluiten. De effecten die gezien worden, zijn van grotere omvang dan van overige beschikbare interventies (zoals taping, shockwave-therapie of steunzolen) en oefentherapie is een behandeling die makkelijk toepasbaar is, weinig bijwerkingen kent en relatief lage kosten met zich meebrengt.

De werkgroep is daarom van mening dat de (mogelijk beperkte) voordelen van oefentherapie opwegen tegen de nadelen en is van mening dat oefentherapie geadviseerd kan worden aan patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom. De effecten van oefentherapie zijn sterk afhankelijk van therapietrouw, en het is niet te zeggen of een bepaalde vorm van oefentherapie beter is dan een andere vorm. Bespreek daarom met de patiënt de wijze waarop een oefenprogramma wordt gestart (individueel of onder begeleiding). Betrek daarbij de voorkeuren van de patiënt, zelfmotivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten.



**Tabel 4** Effecten van oefentherapie vergeleken met controle voor patellofemorale pijn syndroom – korte termijn

Uitkomstmaat (duur onderzoeken)	Absoluut effect (95%-BI)	Relatief effect (95%-BI)	Aantal patiënten (onderzoek)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
Pijn gedurende activiteit (1 tot 3 maanden)	SMD -0,46 (-0,79 tot -0,13)	-	341 (5 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)
Gebruikelijke pijn (4 tot 8 weken)	SMD -0,93 (-1,6 tot -0,25)	-	41 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)
Ergste pijn (4 tot 8 weken)	SMD -0,95 (-1,41 tot -0,49)	-	91 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ Laag (vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid)
Functioneren (4 tot 12 weken)	SMD 1,16 (0,59 tot 1,74)	-	449 (7 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ Laag (vanwege kans op vertekening en heterogeniteit)
Herstel (3 maanden)	-	RR 1,20 (0,76 tot 1,88)	131 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Laag (vanwege ernstige onnauwkeurigheid)

**Aanbeveling**

Voor de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom kan oefentherapie worden overwogen. Zie voor een voorbeeld van een oefenprogramma [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl).

**21 Therapeutisch tapen PFPS**  
**Achtergrond**

Tapen is een regelmatig gebruikte behandelmethode door fysiotherapeuten bij patiënten met PFPS. Tape wordt direct op de huid over de patella geplakt. Patiënten rapporteren vaak een directe verbetering van de pijn en functie nadat de tape is aangebracht, langetermijneffecten zijn echter onzeker [Callaghan 2012].

**Uitgangsvraag**

Is tapen, versus niet tapen, aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met het patellofemorale pijn syndroom?

**Cruciale uitkomstmaten**

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

Er is een zoekactie uitgevoerd naar systematische literatuuronderzoeken en RCT's. Er werd een systematisch literatuuronderzoek van goede kwaliteit gevonden [Callaghan 2012]. In dit onderzoek werd een zoekactie verricht tot augustus 2010 naar RCT's en quasi-RCT's (waarbij de randomisatieprocedure niet strikt willekeurig is uitgevoerd). Er is niet verder gezocht naar RCT's, omdat de werkgroep de review voldoende recent achtte. Deze review vormt de basis voor de samenvatting van het bewijs voor deze uitgangsvraag.

**Resultaten****Beschrijving onderzoeken**

In de review werden 288 referenties gevonden, waarvan 45 potentieel relevante referenties werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Na het lezen van de volledige tekst werden 5 onderzoeken geselecteerd die voldeden aan de selectiecriteria. In totaal werden er ongeveer 200 deelnemers geïncludeerd (216 knieën). In 1 van deze RCT's werden patiënten met acute klachten geïncludeerd, in de overige RCT's hadden de patiënten minimaal een maand lang (tot soms 15 jaar lang) klachten. Eén RCT had een 2x2 factorial design (4 interventiegroepen: wel of geen oefentherapie en wel of geen tape; alle 4 de groepen kregen educa-

tie), in 3 RCT's werd in beide groepen fysiotherapie en/of oefentherapie gegeven; in 1 RCT werd in beide groepen educatie gegeven.

**Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er is afgeoordeeld met één niveau vanwege risico op vertekening van de resultaten en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten door kleine deelnemersaantallen. Er werd niet afgeoordeeld voor de categorieën inconsistentie van de resultaten, indirect bewijs en publicatiebias (over publicatiebias werd niet gerapporteerd).

**Effectiviteit**

Er was geen verschil in pijn na de behandeling tussen tapen en niet (of placebo) tapen (de gepoolde pijnscore was in de tapegroepen 0,25 hoger op een schaal van 0 tot 10; 95%-BI 0,26 lager tot 0,77 hoger). Eén onderzoek onderzocht pijn na 12 maanden, maar vond hierin geen verschil tussen tapen en niet tapen. De resultaten voor functioneren konden niet gepoold worden, omdat de gebruikte uitkomstmaten in de onderzoeken te verschillend waren, maar resultaten van afzonderlijke onderzoeken lieten geen klinisch relevante verschillen zien tussen tapen en niet tapen. Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

**Bijwerkingen**

Er werden in de SR van Callaghan [Callaghan 2012] geen nadelen van tapen besproken.

**Conclusie**

Voor de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom is het zeer onzeker of er een klinisch relevant voordeel is van tapen vergeleken met niet tapen van de patella (algehele kwaliteit van bewijs laag).

**Van bewijs naar aanbeveling**

Hoewel er veel onzekerheid over is, zijn er op dit moment onvoldoende aanwijzingen dat tapen een klinisch relevant voordeel heeft ten opzichte van niet tapen. De SR besprak geen nadelen van tapen, maar dat wil niet zeggen dat deze er niet zijn. Mogelijke nadelen die aan tapen zijn verbonden, zijn de kosten (verwijzing naar de fysiotherapeut en materiaalkosten) en het optreden van huidirritatie of allergie. De mogelijke voordelen wegen niet op tegen mogelijke nadelen. De werkgroep is daarom van mening dat tapen niet moet worden toegepast bij het patellofemorale pijn syndroom.

**Aanbeveling**

Tapen van de patella wordt niet aanbevolen bij de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom.

**22 Steunzolen PFPS****Achtergrond**

Steunzolen zouden in theorie pijnverlichting kunnen geven bij patiënten met het patellofemorale pijn syndroom door de stand van de knie te verbeteren.

**Uitgangsvraag**

Zijn steunzolen, versus geen steunzolen of een andere interventie, aan te bevelen voor de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom?

**Cruciale uitkomstmaten**

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- functioneren;
- kwaliteit van leven;
- bijwerkingen.

Er is een zoekactie uitgevoerd naar systematische literatuuronderzoeken en RCT's. Er werd een systematisch literatuuronderzoek van goede kwaliteit gevonden [Hossain 2011]. In deze review werd een zoekactie verricht tot maart 2010 naar RCT's en quasi-RCT's (waarbij de randomisatieprocedure niet strikt willekeurig is uitgevoerd). Er is niet verder gezocht naar RCT's, omdat de werkgroep de review voldoende recent achtte.

**Resultaten****Beschrijving onderzoeken**

In de review werden 241 referenties gevonden, waarvan er 232 op basis van titel en abstract werden uitgesloten. Na het lezen van de volledige tekst werden er 2 RCT's geselecteerd die voldeden aan de selectiecriteria. Eén RCT (n = 179) randomiseerde volwassen patiënten naar vier groepen: 1) steunzolen; 2) niet-corrigerende inlegzolen; 3) fysiotherapie; 4) steunzolen plus fysiotherapie. In de andere RCT (n = 31) werden de deelnemers gerandomiseerd naar drie groepen: 1) steunzolen; 2) fysiotherapie; 3) steunzolen plus fysiotherapie.

In de review werden drie vergelijkingen onderzocht:

1. steunzolen versus niet-corrigerende inlegzolen;
2. steunzolen plus fysiotherapie versus alleen fysiotherapie;
3. steunzolen versus fysiotherapie.

**Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er is afgeoordeeld met één niveau vanwege risico op vertekening van de resultaten en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten door kleine deelnemersaantallen. Er werd niet afgeoordeeld voor de categorieën inconsistentie van de resultaten, indirect bewijs en publicatiebias (over publicatiebias werd niet gerapporteerd).

**Effectiviteit**

**Steunzolen versus niet-corrigerende inlegzolen.** Er waren geen klinisch relevante verschillen in pijn en functie tussen steunzolen en niet-corrigerende inlegzolen na 6 weken en na 52 weken. Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

**Steunzolen versus fysiotherapie.** Er waren geen klinisch relevante verschillen in pijn en functie tussen steunzolen en fysiotherapie na 6 tot 8 weken en na 52 weken. Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

**Steunzolen plus fysiotherapie versus alleen fysiotherapie.** Er waren geen klinisch relevante verschillen in pijn en functie tussen steunzolen plus fysiotherapie en alleen fysiotherapie na 6 tot 8 weken en na 52 weken. Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

Zie voor GRADE evidence-profielen het deel *Totstandkoming en methoden* bij de webversie van de standaard.

**Bijwerkingen**

Alleen voor de vergelijking van steunzolen met niet-corrigerende inlegzolen werden bijwerkingen gerapporteerd, zoals wrijving, blaren, ongemak en pijn in de tenen. De gerapporteerde bijwerkingen waren alle licht. Bij het gebruik van steunzolen kwamen meer bijwerkingen voor dan bij het gebruik van niet-corrigerende inlegzolen, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

**Conclusie**

Voor de behandeling van het patellofemorale pijn

**Tabel 5** Effecten van oefentherapie vergeleken met controle voor patellofemorale pijn syndroom – lange termijn

Uitkomstmaat (duur onderzoeken)	Absoluut effect (95%-BI)	Relatief effect (95%-BI)	Aantal patiënten (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
Pijn gedurende activiteit (12 maanden)	SMD -0,3 (-0,61 tot 0,01)	-	168 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)
Functioneren (12 maanden)	SMD 0,23 (-0,09 tot 0,54)	-	168 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)
Herstel (12 maanden)	-	RR 1,33 (0,97 tot 1,82)	168 (2 RCT's)	⊕⊕⊕⊖ Laag (vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid)

syndroom is het zeer onzeker of er klinisch relevante verschillen bestaan tussen steunzolen en niet-corrigerende inlegzolen of fysiotherapie, of over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van steunzolen, indien deze toegevoegd worden aan fysiotherapie, ten opzichte van alleen fysiotherapie (algehele kwaliteit van bewijs laag).

#### Van bewijs naar aanbeveling

Er zijn op dit moment onvoldoende aanwijzingen dat het gebruik van steunzolen een klinisch relevant voordeel heeft ten opzichte van geen steunzolen. Daarbij komt dat steunzolen mogelijk lichte bijwerkingen hebben en duur zijn in aanschaf. De werkgroep is van mening dat mogelijke voordelen niet opwegen tegen mogelijke nadelen, en dat steunzolen daarom niet zouden moeten worden toegepast bij het patellofemorale pijn syndroom.

#### Aanbeveling

Steunzolen worden niet aanbevolen bij de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom.

### 23 Shockwave PFPS

#### Achtergrond

Shockwave is een modaliteit die soms gebruikt wordt bij de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom.

#### Uitgangsvraag

Is shockwave, versus geen shockwave, aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met het patellofemorale pijn syndroom?

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag zijn de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- functioneren;
- bijwerkingen.

Er is een literatuursearch uitgevoerd door het NHG in oktober 2014, maar deze leverde geen relevante RCT's op.

#### Conclusie

Er is gebrek aan bewijs over het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen het gebruik van shockwave en geen shockwave bij het patellofemorale pijn syndroom.

#### Van bewijs naar aanbeveling

Door gebrek aan bewijs kan de werkgroep geen afweging maken tussen de voor- en nadelen van het gebruik van shockwave. Omdat de werkgroep mogelijke nadelen niet kan uitsluiten wordt shockwave niet aanbevolen aan patiënten met het patellofemorale pijn syndroom.

#### Aanbeveling

Shockwave wordt niet aanbevolen voor de behandeling van het patellofemorale pijn syndroom.

### 24 Aspiratie, corticosteroiden en NSAID's bij bursitis prepatellaris

Naar de effectiviteit van het aspireren van de inhoud van een bursa prepatellaris met achterlating van corticosteroiden is geen gerandomiseerd on-

derzoek gepubliceerd. Gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van NSAID's is niet gevonden. De werkgroep beveelt daarom beide behandelingen niet aan.

#### Aanbeveling

Wanneer een niet-bacterieel ontstoken bursa prepatellaris functioneel storend is, kan worden overwogen de inhoud te aspireren.

Voor pijnbestrijding wordt verwezen naar de algemene adviezen in de NHG-Standaard Pijn.

### 25 NSAID's PFPS

#### Achtergrond

Een hypothese is dat de pijn bij PFPS (mede) wordt veroorzaakt door irritatie van 'soft tissues'. In dat geval zou onderdrukking van inflammatoire processen, door NSAID's of corticosteroiden, als aangrijpingspunt voor farmacotherapie kunnen dienen. Daarnaast zouden NSAID's als analgetica ingezet kunnen worden.

#### Uitgangsvraag

Zijn NSAID's, versus geen NSAID's, aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met het patellofemorale pijn syndroom?

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag zijn de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- functioneren;
- bijwerkingen.

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van een Cochrane-review [Heintjes 2004]. Daarnaast is een literatuursearch uitgevoerd door het NHG in oktober 2014, maar deze leverde geen andere relevante RCT's op.

#### Resultaten

##### Beschrijving onderzoeken

De review van Heintjes onderzocht farmacotherapie voor het patellofemorale pijn syndroom. Er werden 13 RCT's geselecteerd, waarvan er op basis van full-text 8 werden geïncludeerd. Hiervan vergeleken er 3 NSAID's met placebo of een andere interventie: 1 RCT (n = 30) vergeleek oraal acetylsalicylzuur (dosering niet genoemd) met placebo gedurende 10 weken, 1 RCT (n = 42) vergeleek oraal naproxen (550 mg 2 dd) met placebo gedurende 7 dagen, en 1 RCT (n = 35) vergeleek oraal toxicam (NSAID dat niet in Nederland op de markt is) (20 mg 1 dd) met dagelijks een sessie lasertherapie gedurende 15 dagen, en had daarnaast een follow-upmeting na 60 dagen. Er werden geen onderzoeken gevonden die dermale NSAID's onderzochten.

##### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Een van de RCT's was methodologisch van goede kwaliteit, één van matige kwaliteit (afwaardering met één niveau vanwege het risico op vertekening) en één van slechte kwaliteit (afwaardering met twee niveaus vanwege het risico op vertekening). Daarnaast is er afgewaardeerd met één tot twee ni-

veaus voor onnauwkeurigheid van de resultaten door kleine deelnemersaantallen. Er werd niet afgewaardeerd voor de categorieën indirect bewijs, inconsistente resultaten en publicatiebias: er waren te weinig onderzoeken om hierover te oordelen.

##### Effectiviteit

Het was niet mogelijk een meta-analyse uit te voeren. De drie onderzoeken rapporteerden verschillende uitkomstmaten. Eén onderzoek vond dat naproxen niet tot een klinisch relevante pijnreductie leidde in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil -2,9 mm op een VAS-schaal van 0-100 mm; 95%-BI -5,37 tot -0,43), 1 onderzoek liet geen verschil zien in het aantal patiënten dat verbeterde tussen acetylsalicylzuur en placebo (RR 1,22; 95%-BI 0,43 tot 3,42), en 1 onderzoek liet geen verschil zien in het aantal tevreden patiënten tussen toxicam en lasertherapie (RR 0,45; 95%-BI 0,20 tot 1,04).

##### Bijwerkingen

Er werd niet over bijwerkingen gerapporteerd.

Zie voor GRADE evidence-profielen het deel *Totstandkoming en methoden* bij de webversie van deze standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

#### Conclusie

Er is zeer veel onzekerheid over het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen het gebruik van NSAID's en geen gebruik van NSAID's bij het patellofemorale pijn syndroom (algehele kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### Van bewijs naar aanbeveling

De effecten die van NSAID's gezien worden zijn erg klein en er is zeer veel onzekerheid over. Bijwerkingen zijn niet gerapporteerd in de SR, maar NSAID's kunnen ernstige bijwerkingen hebben, met name renaal, gastro-intestinaal en cardiovasculair (zie de NHG-Standaard Pijn). De werkgroep ziet vanwege de onzekerheid over het bestaan van klinisch relevante voordelen geen reden om af te wijken van de NHG-Standaard Pijn en NSAID's te overwegen als tweede keus indien er geen contra-indicaties zijn voor oraal gebruik ervan.

#### Aanbeveling

Ter ondersteuning van de algemene adviezen kan, indien gewenst, een analgeticum worden geadviseerd, voor een periode van één week. Deze behandeling kan zo nodig met één of twee weken worden verlengd. Zie hiervoor de NHG-Standaard Pijn.

### 26 Corticosteroidinjecties PFPS

#### Achtergrond

Een hypothese is dat de pijn bij PFPS (mede) wordt veroorzaakt door irritatie van 'soft tissues'. In dat geval zou onderdrukking van inflammatoire processen, door NSAID's of corticosteroidinjecties, als aangrijpingspunt voor farmacotherapie kunnen dienen.

#### Uitgangsvraag

Zijn corticosteroidinjecties, versus geen corticosteroidinjecties, aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met het patellofemorale pijn syndroom?

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag zijn de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- pijn;
- functioneren;
- bijwerkingen.

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van een Cochrane-review naar farmacotherapie voor het patellofemorale pijn syndroom [Heintjes 2004]. Er is een update van de literatuursearch uitgevoerd door het NHG in oktober 2014.

#### Resultaten

In deze review werden geen RCT's gevonden die injecties met corticosteroiden bij het PFPS onderzochten. De update van de literatuur leverde geen RCT's op.

#### Conclusie

Er is gebrek aan bewijs over het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen het toedienen van corticosteroidinjecties en het niet toedienen van deze injecties bij het patellofemorale pijn syndroom.

**Van bewijs naar aanbeveling**

Omdat er geen onderzoek is gedaan naar corticosteroidinjecties bij het patellofemorale pijnsyndroom, kan de werkgroep geen afweging maken tussen de voor- en nadelen hiervan. De werkgroep is daarom van mening dat corticosteroidinjecties niet aanbevolen moeten worden aan patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom.

**Aanbeveling**

Injecties met corticosteroiden worden niet aanbe-

volen voor de behandeling van patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom vanwege de mogelijke nadelige effecten.

**27 Antibiotica bij bursitis prepatellaris**

Gecontroleerde onderzoeken naar het effect van antibiotica bij (een vermoeden van) een septische bursitis prepatellaris zijn niet gevonden. Een septische bursitis wordt in 80 tot 90% van de gevallen veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* [Baum-

bach 2014]. Voor de behandeling hiervan wordt verwezen naar de NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties.

**Aanbeveling**

Indien bij een bursitis prepatellaris sprake is van een toenemende lokale roodheid en algemene verschijnselen, zoals koorts en malaise, houdt de huisarts rekening met de mogelijkheid van een bacteriële infectie. Zie voor behandeling hiervan de NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties.

**LITERATUUR**

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmi M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2012;41:646-52.

Amadio P, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983;34:59-66.

Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther* 2015;17:152.

Baumbach SF, Lobo CM, Badyine I, Mutschler W, Kanz KG. Prepatellar and olecranon bursitis: literature review and development of a treatment algorithm. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:359-70.

Bellamy N, Bourne R, Campbell J, Wells G. Intra-articular corticosteroids for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006a;2:CD005328.

Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006b;2:CD005321.

Belo JN, Berger MY, Reijman M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;57:13-26.

Bianchi M, Brogini M, Balzarini P, Baratelli E, Ferrario P, Panerai AE, et al. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1901-1908.

Bjoridal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.

Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil* 2010;18:24-33.

Bloom OJ, Mackler L, Barbee J. Clinical inquiries. What is the best treatment for Osgood-Schlatter disease? *J Fam Pract* 2004;53:153-6.

Callaghan MJ, Selfe J. Patellar taping for patellofemoral pain syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006717.

Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169-78.

Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005522.

Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11:33-41.

Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009;146:253-60.

Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.

Christian RA, Rossy WH, Sherman OH. Patellar tendinopathy - recent developments toward treatment. *Bull Hosp Jt Dis* 2014;72:217-24.

Cook JL, Khan KM, Kiss ZS, Purdam CR, Griffiths L. Reproducibility and clinical utility of tendon palpation to detect patellar tendinopathy in young basketball players. Victorian Institute of Sport tendon study group. *Br J Sports Med* 2001a;35:65-9.

Cook JL, Khan KM, Kiss ZS, Coleman BD, Griffiths L. Asymptomatic hypoechoic regions on patellar tendon ultrasound: A 4-year clinical and ultrasound followup of 46 tendons. *Scand J Med Sci Sports* 2001b;11:321-7.

Demirag B, Ozturk C, Yazici Z, Sarisozen B. The pathophysiology of Osgood-Schlatter disease: a magnetic resonance investigation. *J Pediatr Orthop B* 2004;13:379-82.

Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.

Dickinson FL, Harper WM, Finlay DB. Knee tumours - duration and nature of symptoms prior to investigation. *Br J Radiol* 1997;70:635-7.

Dixit S, DiFiori JP, Burton M, Mines B. Management of patellofemoral pain syndrome. *Am Fam Physician* 2007;75:194-202.

Douwes M, Hooftman W, Kraan K, Steenbeek R, Venema A, De Vroome E, et al. Arbobalans 2014 - Kwaliteit van de arbeid, effecten en maatregelen in Nederland. Leiden: TNO, 2014. <http://www.monitorarbeid.tno.nl/publicaties/arbobalans-2014>.

Duivenvoorden T, Brouwer RW, Baan A, Bos PK, Reijman M, Bierma-Zeinstra SM, et al. Comparison of closing-wedge and opening-wedge high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial with a six-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:1425-32.

Duivenvoorden T, Brouwer RW, Van Raaij TM, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD004020.

Ekman EF, Pope T, Martin DF, Curl WW. Magnetic resonance imaging of iliotibial band syndrome. *Am J Sports Med* 1994;22:851-4.

Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:635-46.

Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:624-8.

Ferguson PC, Griffin AM, Bell RS. Primary patellar tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1997;199-204.

Ferretti A, Puddu G, Mariani PP, Neri M. The natural history of jumper's knee. Patellar or quadriceps tendonitis. *Int Orthop* 1985;8:239-42.

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

Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2361-72.

Fredberg U, Bolvig L. Jumper's knee. Review of the literature. *Scand J Med Sci Sports* 1999;9:66-73.

Fredericson M, Yoon K. Physical examination and patellofemoral pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:234-43.

Friedman L, Finlay K, Jurriaans E. Ultrasound of the knee. *Skeletal Radiol* 2001;30:361-77.

Frink SJ, Sneary W, Parsons TW, III. Malignant tumors about the knee. *Am J Knee Surg* 1998;11:257-66.

Gisslen K, Alfredson H. Neovascularisation and pain in jumper's knee: a prospective clinical and sonographic study in elite junior volleyball players. *Br J Sports Med* 2005;39:423-8.

Gisslen K, Gyulai C, Nordstrom P, Alfredson H. Normal clinical and ultrasound findings indicate a low risk to sustain jumper's knee patellar tendinopathy: a longitudinal study on Swedish elite junior volleyball players. *Br J Sports Med* 2007;41:253-8.

Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther* 2004;11:85-94.

Haim A, Yaniv M, Dekel S, Amir H. Patellofemoral pain syndrome: validity of clinical and radiological features. *Clin Orthop Relat Res* 2006;451:223-8.

Hart LE. Exercise and soft tissue injury. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:137-48.

Hawkins D, Metheny J. Overuse injuries in youth sports: biomechanical considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1701-7.

Hefti F, Beguiristain J, Krauspe R, Moller-Madsen B, Riccio V, Tschauer C, et al. Osteochondritis dissecans: a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society. *J Pediatr Orthop B* 1999;8:231-45.

Heintjes EM, Berger M, Bierma-Zeinstra SMA, Bernsen RMD, Verhaar JAN, Koes BW. Pharmacotherapy for patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003470.

Herrero-Beaumont G, Ivorra JAR, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56:555-67.

Hossain M, Alexander P, Burls A, Jobanputra P. Foot orthoses for patellofemoral pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD008402.

- IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (2015). Integraal Kankercentrum Nederland. <http://www.cijfersoverkanker.nl>.
- Kastelein M, Luijsterburg PAJ, Heintjes EM, Van Middelkoop M, Verhaar JAN, Koes BW, et al. The 6-year trajectory of non-traumatic knee symptoms (including patellofemoral pain) in adolescents and young adults in general practice: a study of clinical predictors. *Br J Sports Med* 2014;6:400-5.
- Kaya DO, Toprak U, Baltaci G, Yosmaoglu B, Ozer H. Long-term functional and sonographic outcomes in Osgood-Schlatter disease. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;1:131-9.
- Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New Engl J Med* 2008;359:1097-107.
- Krause BL, Williams JP, Catterall A. Natural history of Osgood-Schlatter disease. *J Pediatr Orthop* 1990;10:65-8.
- Kujala UM, Kvist M, Heinonen O. Osgood-Schlatter's disease in adolescent athletes. Retrospective study of incidence and duration. *Am J Sports Med* 1985;13:236-41.
- Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1994.
- Larsson MEH, Kal I, Nilsson-Helander K. Treatment of patellar tendinopathy - a systematic review of randomized controlled trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:1632-46.
- Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD005118.
- Lian OB, Engebretsen L, Bahr R. Prevalence of jumper's knee among elite athletes from different sports: a cross-sectional study. *Am J Sports Med* 2005;33:561-7.
- Luyten FP, Geusens P, Malaise M, De Clerck L, Westhovens R, Raeman F, et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2007;66:99-106.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
- Maffuli N, Renström P, Leadbetter WB. Tendon injuries; basic science and clinical medicine. London: Springer, 2004.
- Malanga GA, Andrus S, Nadler SF, McLean J. Physical examination of the knee: a review of the original test description and scientific validity of common orthopedic tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:592-603.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2014;3:363-88.
- Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2004;63:923-30.
- Mori Y, Kuroki Y, Yamamoto R, Fujimoto A, Okumo H, Kubo M. Clinical and histological study of patellar chondropathy in adolescents. *Arthroscopy* 1991;7:182-97.
- NICE. Richtlijn Osteoarthritis, care and management in adults (2014). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
- Nielen MMJ, Spronk I, Davids R, Zwaanswijk M, Verheij RA, Korevaar JC. Verantwoording incidentie en prevalentie cijfers van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2012. NIVEL. <http://www.nivel.nl/en/node/3094>.
- Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkuf M, Albrecht HH, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *Journal Rheumatol* 2005;32:2384-92.
- Nijs J, Van Geel C, Van der Auwera C, Van de Velde B. Diagnostic value of five clinical tests in patellofemoral pain syndrome. *Man Ther* 2006;11:69-77.
- NOV. Module 'Arthroscopie bij artrose van knie' (2010). Nederlandse Orthopaedische Vereniging. [http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/artroscopie\\_van\\_de\\_knie/artroscopische\\_behandeling\\_acute\\_knieletsels/artroscopie\\_bij\\_artrose\\_van\\_knie.html](http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/artroscopie_van_de_knie/artroscopische_behandeling_acute_knieletsels/artroscopie_bij_artrose_van_knie.html).
- NOV. Richtlijn totale knieprothese (2014). Nederlandse Orthopaedische Vereniging. [http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/totale\\_knieprothese/optimale\\_indicatiestelling\\_voor\\_plaatsen\\_tkp.html](http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/totale_knieprothese/optimale_indicatiestelling_voor_plaatsen_tkp.html).
- Reichenbach S, Rutjes AW, Nuesch E, Trelle S, Jüni P. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD007320.
- Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-590.
- Reilly JP, Nicholas JA. The chronically inflamed bursa. *Clin Sports Med* 1987;6:345-70.
- Rejeski WJ, Focht BC, Messier SP, Morgan T, Pahor M, Penninx B. Obese, older adults with knee osteoarthritis: weight loss, exercise, and quality of life. *Health Psychol* 2002;21:419-426.
- Robertson W, Kelly BT, Green DW. Osteochondritis dissecans of the knee in children. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:38-44.
- Roland CG, Murray JB, Cawley CPW. Conservative treatment of inflamed knee bursae. *Physician Sports Med* 1992;20:67-76.
- Rosenberg ZS, Kawelblum M, Cheung YY, Beltran J, Lehman WB, Grant AD. Osgood-Schlatter lesion: fracture or tendinitis? Scintigraphic, CT, and MR imaging features. *Radiology* 1992;185:853-8.
- Rutjes AW, Jüni P, Da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.
- Sales de Gauzy J, Mansat C, Darodes PH, Cahuzac JP. Natural course of osteochondritis dissecans in children. *J Pediatr Orthop B* 1999;8:26-8.
- Santiago Restrepo C, Gimenez CR, McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:89-109.
- Schnitzer TJ, Tesser JR, Cooper KM, Altman RD. A 4-week randomized study of acetaminophen extended-release vs rofecoxib in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2009;17:1-7.
- Scott WA. The relief of pain with an antidepressant in arthritis. *Practitioner* 1969;37:802-7.
- Strand V, Simon LS, Dougados M, Sands GH, Bhadra P, Breazna A, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol* 2011;38:2625-34.
- Thomee R, Augustsson J, Karlsson J. Patellofemoral pain syndrome: a review of current issues. *Sports Med* 1999;28:245-62.
- Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt JB, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002946.
- Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006a;1:CD004257.
- Towheed TE. Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006b;33:567-73.
- Trnavsky K, Fischer M, Vogtle JU, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:565-72.
- Uthman OA, Van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5555.
- Uthman OA, Van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014;48:1579.
- Van Ark M, Zwerfer J, Van den Akker-Scheek I. Injection treatments for patellar tendinopathy. *Br J Sports Med* 2011;45:1068-76.
- Van der Heijden RA, Lankhorst NE, Van Linschoten R, Bierma-Zeinstra S, Van Middelkoop M. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010387.
- Van der Worp MP, Van der Horst N, De Wijer A, Backx FJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Iliotibial band syndrome in runners: a systematic review. *Sports Med* 2012;42:969-92.
- Van Mourik JBA. Bot- en gewrichtsinfecties. In: Verhaar JAN, Van Mourik JBA, redactie. *Orthopedie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008:313-19.
- VSG. Richtlijn Iliotibiale Band Syndroom (2010). Vereniging voor Sportgeneeskunde. <http://www.sportgeneeskunde.com/files/Richtlijn%20Iliotibiale%20Band%20Syndroom.pdf>.
- Warden SJ, Kiss ZS, Malara FA, Ooi AB, Cook JL, Crossley KM. Comparative accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography in confirming clinically diagnosed patellar tendinopathy. *Am J Sports Med* 2007;35:427-36.
- Waryasz GR, McDermott AY. Patellofemoral pain syndrome (PFPS): a systematic review of anatomy and potential risk factors. *Dyn Med* 2008;7:9.
- Weiler R, Ingram M, Wolman R. 10-Minute Consultation. Osgood-Schlatter disease. *BMJ* 2011;343:d4534.
- Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2011;70:60-7.