



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2020044168

Datum 28 oktober 2020
Betreft Standpunt Kniedistractie bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)6 227 488 32

Onze referentie
2020044168

Geachte mevrouw Van Ark,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'Kniedistractie bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese'.

Wij hebben beoordeeld of de behandeling bij deze patiëntengroep voldoet aan het wettelijk criterium van 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Wij concluderen dat kniedistractie nog niet voldoende bewezen effectief is voor volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese. Daarmee voldoet de behandeling bij deze patiëntengroep niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De behandeling kan daarom niet vergoed danwel verstrekt worden uit de basisverzekering.

Bijgaand vindt u een afschrift van het standpunt.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Standpunt ZvW

Kniedistractie bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese

Datum 27 oktober 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019045543
Volgnummer	2019058145
Auteur(s)	Desiree Welten, Lenneke Sicking, Emalie Hurkmans, Juanita Heymans, Barbara Blekkenhorst, Leonie van Amesfoort
Afdeling	Zorg
Team	Bewegingsapparaat en Neurologie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—9
 - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
 - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
 - 2.1.3 Beoordelingsstappen—9
 - 2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—9

3 De te beoordelen interventie en indicatie—11

- 3.1 Achtergrond—11
 - 3.1.1 Aandoening—11
 - 3.1.2 Indicatiegebied—11
 - 3.1.3 Prevalentie en incidentie—12
 - 3.1.4 Oorzaak en risicofactoren—12
 - 3.1.5 Spontaan beloop—12
 - 3.1.6 Ziektebelasting—12
 - 3.1.7 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—12
- 3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie—13
 - 3.2.1 Korte beschrijving—13
 - 3.2.2 Werkingsmechanisme—14
 - 3.2.3 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—15
 - 3.2.4 Claim—15
- 3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—15

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—17

- 4.1 Opstellen PICOt en onderzoeksprofiel—17
 - 4.1.1 PICOt—17
 - 4.1.1.1 Toelichting op de meetinstrumenten—18
 - 4.1.1.2 Toelichting op de klinische relevantiegrenzen—19
 - 4.1.2 Passend onderzoeksprofiel—22
- 4.2 Zoeken en selecteren van de evidence—22
- 4.3 Samenvatten van de evidence—22
- 4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—23

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—25

- 5.1 Resultaten zoekactie—25
- 5.2 Kenmerken geïncludeerde studies—25
- 5.3 Effecten interventie—26
- 5.4 Lopende studies—35

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—37

- 6.1 Bespreking relevante aspecten—37
 - 6.1.1 Claim en positionering—37

- 6.1.2 Passend onderzoek—37
- 6.1.3 Effecten—37
- 6.1.4 Beperking van de studies—38
- 6.1.5 Overige overwegingen—38
- 6.1.6 Toekomstig onderzoek—39
- 6.1.7 Afweging relevante aspecten—39
- 6.2 Conclusie—39

7 Beoordelingsproces en standpunt—41

- 7.1 Raadpleging partijen—41
 - 7.1.1 Scoping—41
 - 7.1.2 Consultatie conceptstandpunt—41
- 7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—47
- 7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—47

8 Consequenties voor de praktijk—49

- 8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—49
- 8.2 Zorgverzekeraars—49
- 8.3 Financiële paragraaf—49
- 8.4 Subsidierегeling Veelbelovende Zorg—50
- 8.5 Evaluatie en monitoring—50
- 8.6 Ingangsdatum standpunt—50

9 Referenties—53

Bijlage 1 - Wet- en regelgeving—55

Bijlage 2 - Zoekstrategie—57

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—59

Bijlage 4 - Resultaten zoekstrategie—61

Bijlage 5 - Kenmerken geïncludeerde studies—63

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias—67

Bijlage 7 - Reacties van partijen op conceptstandpunt—73

Samenvatting

Naar aanleiding van een verzoek van HEAP Research, heeft het Zorginstituut (ZIN) beoordeeld of kniedistractie (KJD) bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese (TKP) zorg is conform de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Per jaar krijgen ongeveer 10.000 patiënten jonger dan 65 jaar een totale knieprothese als gevolg van knieartrose. Bij patiënten jonger dan 65 jaar is de kans dat de knieprothese later in het leven vervangen moet worden veel groter dan bij oudere patiënten (65+). Dit is niet wenselijk omdat een knieprothese vervangende operatie (revisieoperatie) een ingreep is, die een grote kans op complicaties kent. Verder heeft een revisieoperatie vaak een minder goede uitkomst dan een eerste TKP, waardoor patiënten op relatief jonge leeftijd invalide kunnen worden. Er wordt verwacht dat KJD ingezet kan worden om een TKP langdurig uit te stellen tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie relatief laag is.

Bij een KJD wordt het kniegewricht tijdelijk (6-7 weken) een klein stukje (5 mm) uit elkaar getrokken met een extern frame (distractor). Dit is een metalen buis die aan weerszijden van de knie wordt geplaatst en met pennen in het boven- en onderbeen wordt vastgezet. Door het tijdelijk uit elkaar trekken van de knie komt er ruimte vrij en wordt het kniegewricht ontlast. De hypothese is dat hierdoor het kapotte kraakbeen de kans krijgt zich te herstellen.

In dit standpunt hebben wij enerzijds beoordeeld of behandeling met KJD bij patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP niet slechter (non-inferieur) is dan TKP én anderzijds of behandeling met KJD leidt tot het uitstellen van het plaatsen van een TKP tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie relatief laag is.

De beoordeling van het eerste deel van de claim – KJD is non-inferieur aan TKP - is gebaseerd op één RCT met een follow-up van twee jaar met als cruciale uitkomstmaten artrose-specifieke klachten (gemeten met WOMAC/KOOS), kwaliteit van leven (gemeten met SF-36, PCS en MCS), en complicaties. De beoordeling van het tweede deel van de claim – langdurig effect van KJD – is gebaseerd op één case serie met een follow-up van 5 en 9 jaar (resultaten gepubliceerd in twee studies) met als cruciale uitkomstmaat het behouden van de eigen knie.

Uit deze studies blijkt dat het onduidelijk is of KJD niet slechter is dan (non-inferieur) TKP voor wat betreft de artrose-specifieke klachten en fysieke kwaliteit van leven. KJD is waarschijnlijk niet slechter dan (non-inferieur) TKP voor wat betreft de mentale kwaliteit van leven. Met betrekking tot het behouden van de eigen knie is het effect van KJD zeer onzeker. Ten slotte is het onduidelijk of behandeling met KJD tot minder complicaties van ernstige aard leidt dan TKP. Door deze onzekerheden, concludeert ZIN dat behandeling met KJD nog niet voldoende bewezen effectief is voor volwassen patiënten <65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP. Daarmee voldoet KJD bij deze patiëntengroep niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Omdat KJD een veelbelovende behandeling betreft, is er een noodzaak voor het uitvoeren van meer en langduriger onderzoek met voldoende patiënten, waarmee ook het (in)directe effect van KJD op het voorkomen van toekomstige revisieoperaties wordt onderbouwd. Tevens moet er meer duidelijkheid en overeenstemming komen over het exacte doel en de claim van KJD.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 4 september 2019 heeft het Zorginstituut een verzoek tot een beoordeling over de stand van de wetenschap en praktijk ontvangen van HEAP Research. Deze beoordeling betreft kniedistractie bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knie-artrose én een indicatie voor een totale knieprothese.

Kniedistractie kan ingezet worden bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose om het plaatsen van een totale knieprothese langdurig uit te stellen tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie (knieprothese vervangende operatie) relatief laag is. Dit is wenselijk omdat een revisieoperatie een grote kans op complicaties kent. Verder heeft een revisieoperatie vaak een minder goede uitkomst dan een eerste totale knieprothese, waardoor patiënten op relatief jonge leeftijd invalide kunnen worden. Bovendien is de kans op een revisieoperatie na het plaatsen van een totale knieprothese veel groter bij patiënten jonger dan 65 jaar dan bij oudere patiënten (zie verder ook 3.1.2 en 3.2.3).

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of kniedistractie bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én die een indicatie hebben voor een totale knieprothese voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.^a

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).^b

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

^a Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

^b Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.^c

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

^c Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergrond

3.1.1

Aandoening

Artrose, ook wel gewrichtsslijtage of osteoarthritis genoemd, is een wisselende progressieve aandoening, waarbij de kwaliteit van het kraakbeen in het gewricht achteruit gaat. Het kraakbeenvolume vermindert geleidelijk en zal uiteindelijk helemaal verdwijnen. Naast kraakbeenschade, kunnen er in het gewricht ook veranderingen in het bot optreden. Aan de rand van het gewricht kunnen zichtbare en voelbare goedaardige woekeringen van het bot (osteofyten) ontstaan. Daarnaast kan een periodieke prikkeling van de synoviale membraan leiden tot een chronische ontsteking van het gewricht.^d Degeneratie van het kraakbeen ontstaat doordat het evenwicht tussen aanmaak en afbraak van cellen in het kraakbeen is verstoord. Dit evenwicht kan beïnvloed worden door de mate en manier van belasting. Echter wanneer het weefsel eenmaal beschadigd is, leidt zelfs een normale belasting al snel tot extra schade. Dit zorgt ervoor dat er een lastig te doorbreken vicieuze cirkel ontstaat.

De ernst van artrose kan variëren van minder ernstig tot ernstig. Dit kan worden bepaald met de Kellgren & Lawrence osteoarthritis score (KL score).¹ Deze score vormt een radiologische classificatie van de ernst van artrose, ongeacht de aanwezigheid van klachten. De graad van radiologische artrose wordt aangegeven op een vijfpuntsschaal aan de hand van de gewrichtsspleetversmalling en osteofytvorming.^e Bij een KL score van 2 of hoger is er sprake van radiologisch objectiveerbare artrose. Aan de KL score wordt soms nog toegevoegd of de artrose symptomatisch is of niet omdat radiologische afwijkingen slechts matig correleren met klachten bij (knie) artrose.³

De meest prominente en invaliderende klacht bij artrose is pijn. Ook kan zich een kortdurende periode (<30 minuten) van stijfheid voordoen na inactiviteit of nachtrust. Verder kunnen bewegingsbeperkingen ontstaan en op den duur verlies van functie. Hoewel artrose in elk gewricht kan ontstaan, komt artrose in de knie en de heup het meest voor.

3.1.2

Indicatiegebied

Dit standpunt heeft betrekking op artrose in de knie. Deze beoordeling richt zich alleen op patiënten met end-stage knieartrose die in aanmerking komen voor een totale knieprothese (TKP). Van end-stage knieartrose is sprake wanneer patiënten niet reageren op de conservatieve behandelingen (zie paragraaf 3.1.7).

Verder betreft de doelpopulatie volwassen patiënten jonger dan 65 jaar. We richten ons op deze populatie, omdat bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar die een TKP hebben gekregen, de kans groot is dat deze later in het leven vervangen moet worden middels een risicovolle revisieoperatie (knieprothese vervangende operatie). Dit komt niet alleen door de beperkte levensduur van een TKP maar ook door een versnelde slijtage van de prothese op relatief jonge leeftijd. Uit de literatuur blijkt dat het levenslange risico op een revisieoperatie het grootst is bij patiënten die tussen de 50-55 jaar een TKP krijgen (35% bij mannen en 20% bij vrouwen). Er wordt verwacht dat vanaf de leeftijd van 65 jaar een TKP een leven lang meegaat

^d Een synoviale membraan is een slijmvlieslaag die aan de binnenkant van het gewrichtskapsel zit en de gewrichtsholtes omgeeft.

^e Het scoresysteem van Kellgren & Lawrence ziet er als volgt uit: klasse 0 = geen artrose, klasse 1 = diagnose artrose twijfelachtig, klasse 2 = artrose aanwezig maar minimaal, klasse 3 = zeker en klasse 4 = gevorderde vorm van artrose.

en de kans op een revisieoperatie dus sterk afneemt.⁴

3.1.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2018 was de prevalentie van artrose naar schatting 1.467.200, waarvan 693.400 personen met knieartrose. In 2018 kregen naar schatting 49.500 nieuwe mensen in Nederland de diagnose knieartrose van de huisarts, waarvan 18.200 mannen en 31.300 vrouwen.⁵

In 2018 werd in Nederland bij 25.500 patiënten een TKP geplaatst als gevolg van knieartrose. Hiervan was circa 40% - 10.000 patiënten - jonger dan 65 jaar. Het aantal revisieoperaties in 2018 was 2.890, waarvan circa 50% totale revisies.⁶

3.1.4 *Oorzaak en risicofactoren*

Artrose kan veroorzaakt worden door een combinatie van factoren. Zowel genetische factoren, constitutionele factoren als lokale biomechanische factoren kunnen in meer of mindere mate het ontstaan van knieartrose beïnvloeden. Constitutionele factoren zijn onder meer vrouwelijk geslacht, veroudering, en overgewicht. Lokale biomechanische factoren zijn bijvoorbeeld ongelukken in het verleden, sportblessures, houdingsafwijkingen en overbelasting door werk of sport.

3.1.5 *Spontaan beloop*

Weefseldegeneratie van het gewricht is een langzaam voortschrijdend proces dat moeilijk af te remmen is en tot op heden niet omkeerbaar is. Pijn bij artrose heeft vaak een progressief verloop over verschillende jaren. Aanvankelijk zijn de pijnklachten aanwezig bij belasting en verminderen of verdwijnen deze bij rust. In latere fasen is er altijd pijn. Knieartrose kan uiteindelijk leiden tot ernstige functiebeperkingen van de knie. Dit veroorzaakt belemmeringen in het dagelijkse leven zoals het niet meer kunnen deelnemen aan het arbeidsproces. De patiënt kan afhankelijk worden van zijn omgeving en van gezondheidsvoorzieningen.

3.1.6 *Ziekte last*

Uit onderzoek naar chronische ziekten blijkt dat aandoeningen van het bewegingsapparaat vergeleken met andere chronische aandoeningen (bv. diabetes, astma, cardiovasculaire aandoeningen) relatief het meest belastend zijn. De patiënten ervaren hun algemene gezondheid als slecht omdat de pijn hen beperkt in hun dagelijkse activiteiten. De ernst van een specifieke aandoening (ziekte last) kan bepaald worden met de disability weights van de WHO. Hiermee wordt de ernst van de aandoening weergegeven op een schaal van 0-1, waarbij 0 staat voor geen ziekte last en 1 een hoge ziekte last (1=equivalent aan sterfte). De disability weight voor *symptomatische* knieartrose varieert met de ernst van de ziekte van 0,14 (KL score 2) tot 0,42 (KL score 3-4).^{7,8}

3.1.7 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er bestaat voor artrose geen behandeling die tot genezing leidt. In de klinische praktijk wordt bij knieartrose vaak in eerste instantie zorg aangeboden die niet zwaarder is dan nodig en invasieve interventies worden pas aangeboden als conservatieve maatregelen onvoldoende resultaat hebben opgeleverd.

De standaard 'Niet-traumatische knieklachten' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)⁹ en de richtlijn 'Artrose in heup of knie' van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)¹⁰ beschrijven de conservatieve behandelopties voor patiënten met knieartrose. Volgens deze beroepsrichtlijnen bestaan de conservatieve behandelopties uit:

- Regelmatige lichaamsbeweging (in het bijzonder zwemmen of fietsen) om ervoor te zorgen dat het kniegewricht zo soepel mogelijk kan blijven bewegen en de spieren rondom de knie sterker worden;

- Aanpassen van de belasting bij ernstige pijn (te denken aan: fietsen in plaats van lopen, lopen in plaats van rennen, de lift nemen in plaats van traplopen, enzovoort);
- Medicatie in de vorm van pijnstilling (paracetamol en eventueel af en toe een NSAID);
- Oefenprogramma onder begeleiding van een fysiotherapeut (een programma ter versterking van de bovenbeenspieren gericht op conditie, coördinatie en kracht) bij onvoldoende effect op het advies om voldoende lichaamsbeweging te verkrijgen;
- Deelname aan een gewichtsreductie programma indien sprake is van overgewicht of obesitas (BMI > 25 kg/m²) om de belasting op de knieën te verminderen waardoor de klachten vaak afnemen;
- Injectietherapie met corticosteroïden bij een tussentijdse verergering of onvoldoende pijnvermindering met analgetica.

Patiënten met knieartrose die ondanks maximale conservatieve behandeling ernstige klachten en belemmeringen in het dagelijkse functioneren blijven behouden, worden volgens de NHG-standaard 'Niet-traumatische knieklachten' en de NOV-richtlijn 'Artrose in heup of knie' naar een orthopedisch chirurg verwezen voor het bespreken van de mogelijkheid van een knieervangende operatie. In deze fase spreekt men doorgaans van "end-stage" knieartrose.

Er zijn volgens de NOV-richtlijn 'Totale knieprothese' specifieke voorwaarden om voor een operatieve behandeling in aanmerking te komen. Zo wordt een TKP uitsluitend aanbevolen bij radiologisch objectieveerbare artrose. Alleen bij een Kellgren en Lawrence score van 2 of hoger is een knieprothese geïndiceerd. Wel dient volgens deze richtlijn eerst een conservatieve behandeling overwogen te zijn.^f Verder moet samen met de patiënt een zorgvuldige afweging gemaakt worden van de te verwachten resultaten van een TKP op de korte en lange termijn.¹¹ Een overweging vanuit de werkgroep van de richtlijn 'Totale knieprothese' voor bovenstaande therapiekeuze is dat er nog onvoldoende onderzoek is gedaan naar de (kosten)effectiviteit van een stepped-care benadering. De werkgroep is van mening dat de beste behandeling niet een strikt protocollaire stepped-care benadering is, maar een behandeling op maat afgestemd op de individuele patiënt. Hierbij moeten de voor- en nadelen van zowel conservatieve behandelingen als van een operatieve behandeling met de patiënt besproken worden.

3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie

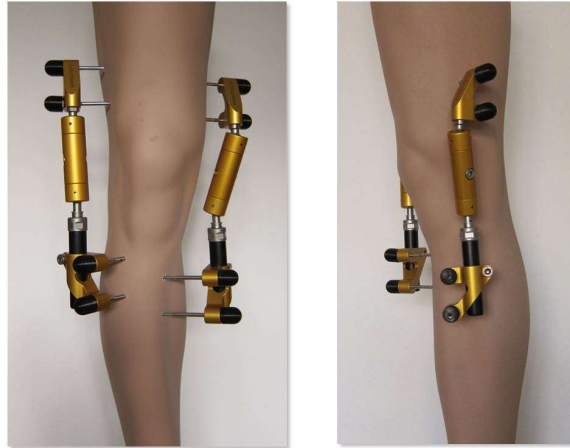
3.2.1 *Korte beschrijving*

Een kniedistractie (knee joint distraction, KJD) is een behandeling, waarbij het kniegewricht tijdelijk een klein stukje uit elkaar getrokken wordt met een extern frame (fixateur). Dit is een metalen buis die aan de buitenkant van de knie wordt geplaatst en met pennen in het boven- en onderbeen wordt vastgezet. In deze buis zit een veer die op spanning gedraaid kan worden. Een aantal dagen na de plaatsing van het frame wordt deze steeds iets verder verlengd (uitgedraaid) tot een distractie van 5 mm is bereikt. In die "frame"-periode mag het been belast worden. De duur van een distractiebehandeling is 6-7 weken.

Voor een distractiebehandeling zijn twee operaties nodig: 1 voor het plaatsen van twee externe frames in het betreffende been (deze worden vastgezet met in totaal 8 botpennen) en 1 voor het verwijderen ervan. Om een KJD uit te voeren kan onder meer gebruik gemaakt worden van de Kneereviver. Deze is ontwikkeld door het

^f Ondanks dat in de richtlijn staat aangegeven dat eerst een conservatieve behandeling 'overwogen moet zijn' alvorens overgegaan wordt op een TKP, is volgens de NOV in de praktijk het uitgangspunt dat eerst conservatieve behandelingen worden aangeboden en uitgeprobeerd, voordat de optie voor een TKP besproken wordt.

UMC Utrecht en is recent op de markt gebracht.



Figuur 1: Kneereviver voor gebruik KJD behandeling

3.2.2

Werkingsmechanisme

Om het werkingsmechanisme van KJD te verduidelijken, is het belangrijk om te weten hoe het kniegewricht werkt. Daarom is in de eerste alinea de opbouw van het kniegewricht beschreven, en in de tweede alinea het werkingsmechanisme zelf.

Het kniegewricht wordt gevormd door het kraakbeen en het onderliggend subchondraal bot van het boven- en onderbeen. Het kraakbeen van de knie is opgebouwd uit kraakbeencellen die zijn verankerd in een extracellulaire matrix. Hierin bevinden zich onder meer zeer grote moleculen die water absorberen en zorgen voor de stevigheid en dus de drukvastheid. Bij druk op het kraakbeen wordt een deel van dit water weggeperst tot in de gewrichtsholte, waar het wordt verrijkt met voedingsstoffen. Wanneer de druk wegvalt, neemt het kraakbeen het water terug op en wordt zo voorzien van deze voedingsstoffen. Hierdoor is het kraakbeen vervormbaar onder druk met als doel om de krachten te verdelen over het subchondraal bot. Het subchondraal bot bestaat uit trabekels die dienst doen als schokbreker. Kraakbeen en subchondraal bot functioneren als een biomechanische eenheid. Wanneer één van beiden niet goed functioneert, worden ze op termijn allebei deficiënt.

Bij KJD wordt de knie tijdelijk uit elkaar getrokken en ontstaat een kleine ruimte tussen het boven- en onderbeen. Hierdoor wordt het kniegewricht ontlast. Men denkt dat door het ontlasten van het kniegewricht het kapotte kraakbeen de kans krijgt zich te herstellen. Het veronderstelde werkingsmechanisme is dan ook dat gedurende KJD veranderingen in vloeistofdruk optreden, omdat in de distractiebuizen spiraalveren zitten. Deze spiraalveren zorgen voor beperkte trillingen bij het belasten en ontlasten van de knie die dan weer zorgen voor drukverschillen in de vloeistof. Het kraakbeen wordt op deze manier voorzien van voedingsstoffen en kan zich opnieuw opbouwen. Verder verplaatsen bij distractie van de knie de krachten zich van het subchondraal bot naar het frame. Dit veroorzaakt afbraak van subchondraal bot maar normaliseert zich snel na het beëindigen van de distractiebehandeling. Deze aanzienlijke botturnover activeert het vrijkomen van groeifactoren, waarvan gedacht wordt dat deze het kraakbeenherstel extra stimuleren.¹²

3.2.3 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling*

Een KJD is een behandeling die ingezet kan worden bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP. Bij deze patiëntengroep is het doel van een KJD om een TKP uit te stellen tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie (knieprothese vervangende operatie) relatief laag is. Het later in het leven uitvoeren van een revisieoperatie is niet wenselijk omdat het een ingreep is die een grote kans op complicaties kent. Verder heeft een revisieoperatie vaak een minder goede uitkomst dan een eerste TKP, waardoor patiënten op relatief jonge leeftijd al invalide kunnen worden. Bovendien is het risico op een revisieoperatie veel groter bij patiënten jonger dan 65 jaar dan wanneer patiënten ouder zijn. Een KJD is dus voor een TKP aan de orde.

3.2.4 *Claim*

De claim is dat KJD non-inferieur (d.w.z. 'niet slechter dan') is aan een TKP, terwijl het plaatsen van een TKP uitgesteld kan worden tot een leeftijd waarna de kans op een revisieoperatie relatief laag is.

3.3 **Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen**

KJD is niet opgenomen in de NHG-standaard 'Niet-traumatische knieklachten' of in de NOV-richtlijn 'Artrose in heup of knie'.^{9,10} Wel wordt de plaats van een TKP in beide beroepsrichtlijnen besproken (zie voorgaande paragrafen). Verder wordt KJD ook niet genoemd in de NOV-richtlijn 'Totale knieprothese'.¹¹ Wel heeft in juli 2019 de NOV een standpunt ingenomen over KJD. Hierin stelt de NOV dat een KJD een veelbelovende behandeling is, maar vanwege het beperkte bewijs alleen uitgevoerd (en vergoed) moet worden in het kader van onderzoek in een beperkt aantal geselecteerde centra.²⁴ Dit standpunt is niet in een richtlijn opgenomen omdat er momenteel geen medisch specialistische richtlijn is waar dit onderwerp in ondergebracht kan worden (correspondentie NOV, maart 2020). Dit standpunt is in lijn met het standpunt van de NICE, waarin ook geconcludeerd wordt dat er onvoldoende bewijs is over de veiligheid en werkzaamheid van kniedistractie bij knieartrose. De NICE is ook van mening dat deze procedure alleen in onderzoeksverband uitgevoerd dient te worden (zie bijlage 3).¹³

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICOt en onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = de minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast bepalen wij:

- De klinische relevantie grens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 PICOt

De centrale vraag in dit standpunt luidt als volgt: Is behandeling met KJD bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én die een indicatie hebben voor een TKP non-inferieur aan (niet slechter dan) een TKP én leidt behandeling met KJD tot het uitstellen van het plaatsen van een TKP tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie relatief laag is?

Scoping

We hebben een concept PICOt inclusief non-inferioriteitsgrenzen/klinische relevantiegrenzen voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 7.1 voor een opsomming van de partijen). Aan de hand van de ontvangen feedback zou een bijeenkomst met de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) en ReumaNederland plaatsvinden. Maar door de situatie omtrent COVID-19 werd deze bijeenkomst afgelast. De discussiepunten n.a.v. de scoping van de PICOt zijn daarom uitgebreid schriftelijk bediscussieerd en uiteindelijk vastgesteld. De definitieve PICOt wordt in onderstaande tabellen weergegeven. In paragraaf 4.1.1.1 wordt een toelichting op de meetinstrumenten gegeven en in paragraaf 4.1.1.2 een toelichting op de klinische relevantiegrenzen.

Tabel 1: Patiënten, interventie en controlebehandeling

<i>Patiënten</i>	<i>Interventie</i>	<i>Controle behandeling</i>
Volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose*, een Kellgren-Lawrence score van 2 of hoger, én een indicatie voor een TKP	KJD	TKP

* Bij de behandeling van knieartrose worden in afstemming met de patiënt eerst conservatieve behandelingen ingezet, zoals pijnstilling, fysiotherapie of gewichtsreductie (zie ook 3.1.7). Wanneer volgens de behandelend arts, ondanks maximale conservatieve behandelingen, patiënten ernstige klachten en belemmeringen blijven houden, kan een knieervangende operatie overwogen worden. In deze fase spreekt men doorgaans van end-stage knieartrose.

Tabel 2: Cruciale uitkomstmaten, follow-up duur en non-inferioriteits- of klinische relevantiegrens

<i>Cruciale uitkomstmaten</i>	<i>Follow-up duur</i>	<i>Non-inferioriteits-Grens</i>	<i>Klinische relevantiegrens</i>
Artrose-specifieke klachten gemeten met de WOMAC en/of KOOS	≥ 2 jaar	WOMAC/KOOS totaalscore: Δ: 15 punten	
Behoud van eigen knie (na KJD)	5 en 10 jaar		Percentage patiënten zonder TKP: >90% na 5 jaar >50% na 10 jaar Gem. tijd tot TKP: >8 jaar
Kwaliteit van leven	≥ 2 jaar	SF36: Δ: 10 punten	
Ernstige complicaties ⁹	Korte termijn		RR < 0,75

Tabel 3: Belangrijke uitkomstmaten, follow-up duur en klinische relevantiegrens

Belangrijke uitkomstmaten	Follow-up duur	Non-inferioriteits-Grens	Klinische relevantiegrens
Pijn	≥ 2 jaar	VAS/NRS: Δ: 15 punten	
Weefselherstel (JSW)	5 jaar		Δ Minimum JSW ≥ 0,5 mm na 5 jaar

4.1.1.1 Toelichting op de meetinstrumenten

Artrose-specifieke vragenlijsten

De gevalideerde artrose-specifieke vragenlijsten, WOMAC en KOOS, worden gebruikt om onder meer functioneren en pijn in kaart te brengen bij patiënten met knieartrose. De Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) meet patiënt-relevante behandelresultaten bij patiënten met heup en/of knieartrose.¹⁴ De vragenlijst bestaat uit 24 vragen verdeeld over 3 subschalen, namelijk pijn (5 vragen), stijfheid van het gewricht (2 vragen) en fysiek functioneren (17 vragen). De vragen worden gescoord door middel van een 5-punts Likert schaal (0-4). De somscore wordt berekend door de afzonderlijke scores bij elkaar op te tellen (score 0-96) en om te rekenen naar een schaal van 0-100. Een hogere somscore betekent minder pijn, minder stijfheid en beter functioneren. Met andere woorden, hoe hoger de somscore hoe beter de conditie van de patiënt. De Knee injury and Osteoarthritis Outcome score (KOOS) is een vragenlijst ontwikkeld voor patiënten met knieartrose.¹⁵ De KOOS is onderverdeeld in de subschalen pijn, stijfheid, functioneren in het dagelijkse leven, functioneren in vrije tijd en sport en kwaliteit van leven. De subschalen worden gescoord door middel van een 5-punts Likertschaal. Voor de KOOS geldt ook dat de scores worden omgerekend naar een schaal van 0 tot 100, waarbij een hogere somscore overeenkomt met een betere conditie van de patiënt.

⁹ Oppervlakkige huidinfecties rondom de pennen worden niet meegenomen in de vergelijking tussen KJD en TKP. Het is namelijk een te verwachten en geaccepteerde complicatie bij het gebruik van externe fixateurs en gemakkelijk onder controle te brengen met orale antibiotica.

Behoud van de eigen knie

Deze uitkomstmaat betreft het lange termijn behoud van de eigen knie (na een KJD behandeling) tot een leeftijd waarbij de kans op een complexe revisieoperatie na TKP relatief laag is. In de reguliere zorg is de gemiddelde leeftijd van patiënten die behandeld worden met een KJD 53 jaar (correspondentie NOV, 12-11-2019). Aangezien de kans op een revisie-operatie het grootst is bij patiënten tussen 50-55 jaar en deze kans vanaf 65 jaar sterkt afneemt, is het streven om een TKP bij de meeste patiënten met 10 jaar uit te stellen. Behoud van de eigen knie wordt op twee verschillende wijzen bepaald, namelijk aan de hand van het percentage patiënten dat na 5 en 10 jaar nog steeds geen TKP heeft gekregen en op basis van de gemiddelde tijd tot een TKP.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt gemeten met de SF-36.¹⁶ Deze vragenlijst wordt gebruikt voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. De score varieert van 0 tot 100. Een hoge score komt overeen met een betere kwaliteit van leven.

Pijn

Pijn wordt gemeten met behulp van een NRS-schaal of VAS-schaal.

De Numeric Rating Scale (NRS) is een specifieke meetschaal, bestaande uit 11 nummers van 0–10. Daarbij betekent 0 geen enkele pijn en 10 de ergst voorstelbare pijn. Aan de linkerkant staat de minimumscore, aan de rechterkant de maximumscore. De patiënt dient het getal aan te geven dat het beste de ernst van zijn/haar pijn weergeeft die in de afgelopen week ervaren is. Doordat alleen een heel punt kan worden toegekend, is de NRS minder gevoelig om kleine veranderingen aan te tonen dan de VAS. Een verschil van tenminste 2 punten is daarom vereist om een verbetering of verslechtering te kunnen vaststellen.

De Visual Analogue Scale (VAS) is een specifieke meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn. De meest gebruikelijke lengte van de lijn is 100 mm lang. Aan de linker- of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter- of bovenkant de maximumscore. De patiënt dient loodrecht op de lijn aan te strepen in welke mate hij/zij de gevraagde sensatie beleeft. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.

Weefselherstel

Structureel weefselherstel wordt vastgesteld als er sprake is van een verwijding van de gewrichtsspleet (Joint Space Width, JSW). JSW is de gouden standaard voor herstel van gewrichtskraakbeen bij artrose en wordt gemeten met behulp van röntgenfoto's.¹⁷

4.1.1.2

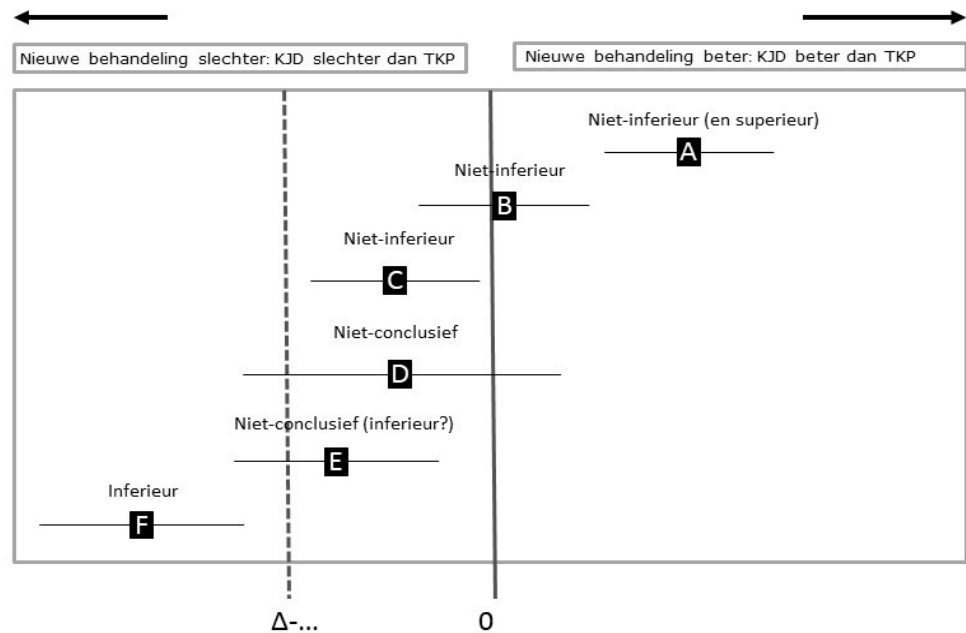
Toelichting op de klinische relevantiegrenzen

Om te kunnen beoordelen of een KJD non-inferieur is aan een TKP hebben wij voor de uitkomstmaten 'WOMAC/KOOS', 'pijn' en 'kwaliteit van leven' non-inferioriteitsgrenzen gedefinieerd. Deze grens beoogt weer te geven of het verschil in effectiviteit tussen KJD en TKP als non-inferieur (niet slechter dan) beschouwd kan worden.^h Voor de uitkomstmaten 'behoud van de eigen knie' en 'weefselherstel' vindt geen vergelijking tussen twee behandelingen plaats en kan dus niet gesproken worden over non-inferioriteit. Hier hebben wij klinische relevantiegrenzen gedefinieerd. Met betrekking tot de complicaties zou KJD tot minder complicaties

^h KJD wordt (voor de verschillende uitkomstmaten) als niet slechter dan (non-inferieur) TKP beschouwd indien de puntschatter inclusief de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval binnen de non-inferioriteitsgrens vallen.

moeten leiden dan een TKP, en dus superieur zijn, aangezien een KJD behandeling vóór een TKP aan de orde is. Daarnaast heeft een KJD als doel om een TKP uit te stellen en wordt verwacht dat een KJD non-inferieur is aan een TKP. Voor de uitkomstmaat 'complicaties' is daarom een klinische relevantiegrens gedefinieerd.

De onderstaande figuur laat het theoretisch kader van non-inferioriteit zien. De non-inferioriteitsgrens markeert de overgang naar een klinisch relevante verslechtering en is weergegeven door de stippellijn bij Δ . Non-inferioriteit is aangetoond als de puntschatter inclusief de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval onder de non-inferioriteitsgrens ligt (zie figuur). Deze grens wordt bepaald aan de hand van de klinische relevantiegrenzen.



Figuur 2: Theoretisch kader non-inferioriteit en de non-inferioriteitsmarge. Δ = non-inferioriteitsgrens. De neutrale grens voor de uitkomst is 0 in geval van een percentage en 1 in geval van HR/RR/OR. (bron: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4665). We hebben het originele figuur gespiegeld om de situatie in dit standpunt na te bootsen.

De volgende non-inferioriteitsgrenzen en klinische relevantiegrenzen (KRG) zijn opgesteld:

Cruciale uitkomstmaten

Artrose-specifieke klachten, WOMAC en KOOS:

Voor de uitkomstmaat WOMAC wordt in de studie van Escobar (2007) een KRG van tenminste 15 punten verbetering gehanteerd bij een TKP.¹⁸ Wij stellen de non-inferioriteitsgrens voor de WOMAC en KOOS gelijk aan de KRG. Dat betekent dat de WOMAC of KOOS totaal score bij KJD niet meer dan 15 punten slechter mag zijn (Δ -

15 inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval) dan bij een TKP. Normaliter is het niet gebruikelijk om een non-inferioriteitsgrens gelijk te stellen aan een KRG.ⁱ In dit specifieke geval vinden wij dit wel acceptabel, aangezien een KJD een afname in het risico op een revisieoperatie beoogt. Een revisieoperatie heeft een beduidend slechter klinisch resultaat, waardoor een iets minder gunstig klinisch effect van KJD in vergelijking met TKP acceptabel is.

Behoud van de eigen knie:

De studie van Bayliss (2017)⁴ laat zien dat het levenslange risico op een revisie operatie het hoogst is bij jonge patiënten – tussen de 50-54 jaar -, namelijk 35% bij mannen en 20% bij vrouwen. In de leeftijdsgroep van 60-65 jaar neemt dit levenslange risico op een revisie operatie in beide groepen af tot 15%. Idealiter wordt een TKP dus met 10 jaar uitgesteld. Tevens laat de studie van Bayliss (2017) zien dat het merendeel van alle revisieoperaties binnen 5 jaar na een TKP plaatsvindt. Op basis van bovenstaande gegevens en de claim dat KJD een TKP zo lang mogelijk moet uitstellen, stellen wij dat een KJD er voor moet zorgen dat nagenoeg alle patiënten (90%) na 5 jaar nog geen TKP heeft. Verder hanteren wij voor behoud van de eigen knie na 10 jaar een percentage van 50%, omdat het effect van kraakbeenherstel na een KJD over de tijd zal afnemen door de natuurlijke progressie van artrose.^j Dit relatief lage percentage vinden we acceptabel omdat de kans op een revisieoperatie ook afneemt naarmate de patiënt op een latere leeftijd een TKP krijgt. Wat betreft gemiddelde tijd tot een TKP hanteren wij een grens van 8 jaar na een KJD behandeling. Dit omdat we accepteren dat niet alle patiënten hun eigen knie hebben behouden na 10 jaar. Dat heeft als consequentie dat de gemiddelde tijd tot aan TKP geen 10 jaar zal zijn maar lager.

Kwaliteit van leven:

Voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven gemeten m.b.v. de SF-36 vragenlijst wordt in de studie van Escobar (2007) een KRG van 10 punten verbetering gehanteerd na een TKP. Wij stellen de non-inferioriteitsgrens voor SF-36 gelijk aan de KRG. Dit betekent dat de SF-36 bij KJD niet meer dan 10 punten slechter mag zijn (Δ -10 inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval) dan bij een TKP. Normaliter is het niet gebruikelijk om een non-inferioriteitsgrens gelijk te stellen aan een KRG.^k In dit specifieke geval vinden wij dit wel acceptabel, aangezien een KJD een afname in het risico op een revisie-operatie beoogt. Een revisie operatie heeft een beduidend slechter klinisch resultaat, waardoor een iets minder gunstig klinisch effect van KJD in vergelijking met TKP acceptabel is.

Complicaties:

Voor de uitkomstmaat complicaties analyseren wij de incidentie van ernstige complicaties tussen KJD en TKP.^l Voor deze uitkomstmaat hebben wij geen KRG kunnen bepalen aan de hand van de literatuur. Daarom zullen wij de GRADE default waarden hanteren voor dichotome uitkomstmaten. Hiervoor geldt als klinische relevantiegrens een relatief risico (RR) van 0,75. Dat betekent dat het risico op ernstige complicaties bij KJD tenminste 25% lager moet zijn dan bij TKP.

Belangrijke uitkomstmaten:

Pijn:

Voor de uitkomstmaat pijn zullen wij de NRS-schaal omzetten naar een schaal van

ⁱ Meestal is de non-inferioriteitsgrens lager dan de KRG.

^j Redenatie gebaseerd op communicatie met de NOV 14/11/2019.

^k Meestal is de non-inferioriteitsgrens lager dan de KRG.

^l Oppervlakkige huidinfecties rondom de pennen worden niet meegenomen in de vergelijking tussen KJD en TKP. Het is namelijk een te verwachten en geaccepteerde complicatie bij het gebruik van externe fixateurs en gemakkelijk onder controle te brengen met orale antibiotica. (zie tabel 2, hoofdstuk 4.1.1)

0-100. Voor pijn wordt een klinisch relevant verschil van 15 punten gehanteerd.¹⁹ Wij stellen de non-inferioriteitsgrens voor VAS en NRS gelijk aan de KRG. Dat betekent dat de VAS of NRS score bij KJD niet meer dan 15 punten slechter mag zijn (Δ -15 inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval) dan bij een TKP. Normaliter is het niet gebruikelijk om een non-inferioriteitsgrens gelijk te stellen aan een KRG.^m In dit specifieke geval vinden wij dit wel acceptabel, aangezien een KJD een afname in het risico op een revisie-operatie beoogt. Een revisieoperatie heeft een beduidend slechter klinisch resultaat, waardoor een iets minder gunstig klinisch effect van KJD in vergelijking met TKP acceptabel is.

Weefselherstel:

De studie van Jansen (2018)²⁰ laat zien dat een toename van de minimum Joint Space Width (JSW) na 1 jaar van tenminste 0,5 mm een goede voorspeller is voor survival na 9 jaar. Op basis hiervan hanteren wij als klinische relevantiegrens een toename van de minimum JSW van 0,5 mm ten opzichte van de baseline waarde. Aangezien deze grens gebaseerd is op een zeer kleine observationele studie (n=20), willen wij bevestigd zien dat 5 jaar na KJD de toename van de minimum JSW van tenminste 0,5 mm nog steeds aanwezig is.

4.1.2

Passend onderzoeksprofiel

Het passend onderzoeksprofiel geeft een inschatting wat gezien de te beoordelen interventie wenselijke en haalbare onderzoekskenmerken zijn. Uit de door ons gehanteerde passend onderzoek vragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de centrale vraag in dit standpunt een randomized controlled trial (RCT) is. Het twee-jarige effect van KJD bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose wordt vergeleken met TKP voor wat betreft artrose-specifieke klachten, kwaliteit van leven, pijn en complicaties. Blinding van patiënten en behandelaars is niet mogelijk door niet te verhullen verschillen tussen de interventie en de controle-interventie. Eénzijdige blinding van onderzoekers is wel mogelijk. Voor het bepalen van het lange termijn effect van KJD op het behoud van de eigen knie en de minimum JSW volstaat een prospectieve cohort studie.

4.2

Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van tenminste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

De zoekstrategie is uitgevoerd in maart 2020. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 3.

4.3

Samenvatten van de evidence

Indien sprake is van meerdere studies die voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, zullen de resultaten gepoold worden in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit zal beoordeeld worden aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi² toets en I² waarde. Bij substantiële heterogeniteit wordt gekozen voor een random effects model in plaats van een fixed model.

^m Meestal is de non-inferioriteitsgrens lager dan de KRG.

4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport zijn de volgende checklists gebruikt: De Cochrane Risk of Bias tool en de checklist Quality Appraisal Tool for Case Series.

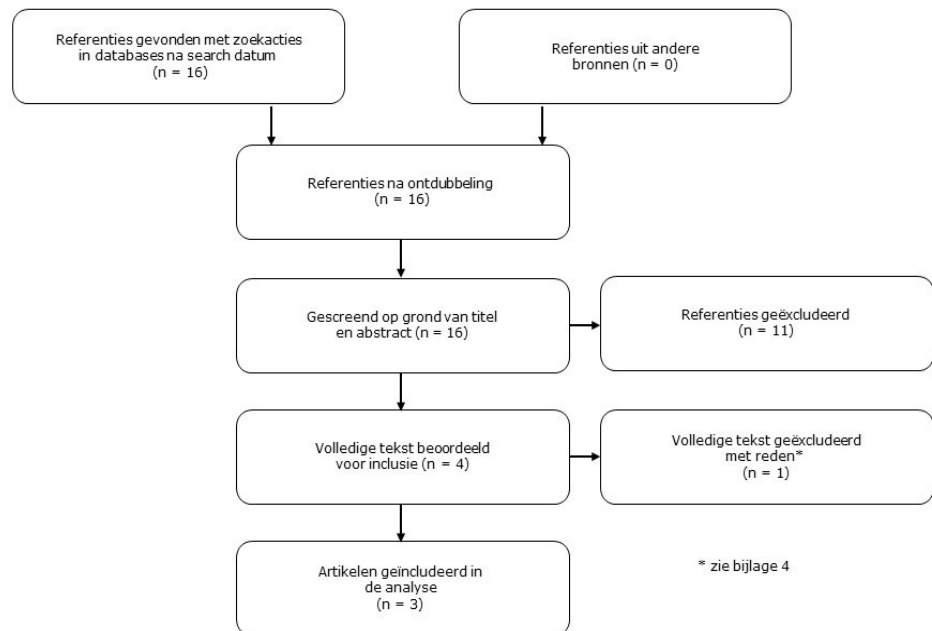
De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCTs als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).^b

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie naar relevante literatuur resulteerde in 16 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4. De RCT van Jansen et al., 2019²¹ is gebruikt voor het bepalen van het 2-jarige effect van KJD op de artrose-specifieke klachten, pijn, kwaliteit van leven en complicaties. Het lange termijn effect van KJD op het behouden van de eigen knie en de JSW is bepaald m.b.v. de studies van Van der Woude., 2017²² en Jansen., 2018²⁰. Beide studies beschrijven de resultaten uit dezelfde case-serie.



Figuur 3: Prisma flowchart selectieproces literatuursearch

5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Bijlage 5 geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies. De studie van Jansen (2019)²¹ is een Nederlandse multicenter, niet geblindeerde RCT. In deze studie is de effectiviteit van een KJD vergeleken (non-inferioriteit hypothese) met een TKP bij patiënten ≤ 65 jaar met knie-artrose die volgens de reguliere klinische praktijk in aanmerking komen voor een TKP. In deze studie werden 60ⁿ patiënten geïncludeerd en 1:2 gerandomiseerd tussen de experimentele en de controle-arm. De KJD werd uitgevoerd met een proof-of concept device (Stryker, Triax) bestaande uit twee monotubes die zowel mediaan als lateraal het kniegewricht overbruggen. Een distractie van 5 mm werd bereikt. De totale distractieduur was 6-7 weken. De primaire uitkomstmaat van de studie was de WOMAC (totaal score) na 24 maanden. De secundaire uitkomstmaten waren de

ⁿ In de TKP groep trokken 4 patiënten, voorafgaande aan de operatie, de consent terug en 2 patiënten waren lost-to-follow up vanwege comorbiditeiten. In de KJD groep was 1 patiënt lost-to-follow up nadat deze patiënt een TKP onderging vanwege onvoldoende resultaten 9 maanden na KJD.

KOOS (totaal score), ICOAP pijn score, VAS, EQ-5D en SF-36 (PCS en MCS). Daarnaast werd de JSW bepaald, werden collageen type II biomarkers gemeten en serum en urinesamples verzameld. Het (directe) effect van KJD op het uitstellen van een revisieoperatie werd in deze studie niet onderzocht.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de interventie- en controlegroep was respectievelijk 55,7 en 55,4 jaar en ook was de BMI vergelijkbaar in beide groepen (27,1 en 28,4). Het aantal mannen was in de interventiegroep iets hoger dan in de controlegroep (42% v 35%). In het merendeel van de patiënten lijkt sprake te zijn van bicompartimentele artrose maar percentages worden niet gegeven. De verdeling van de Kellgren-Lawrence score (2,3,4) was verschillend, namelijk in de interventiegroep 5%; 42%; 53% en in de controlegroep 21%; 62%; 18%. Verder waren op baseline de WOMAC totaal score en KOOS totaal score in de controlegroep iets lager dan in de interventiegroep (respectievelijk: 46,3 v 50,1; 35,8 v 38,4). De verschillen in baselinewaarden tussen de interventie- en controlegroep zijn niet getoetst op significanties.

De studie van Van der Woude (2017)²² en Jansen (2018)²⁰ beschrijven de 5 – en 9 jaars follow-up resultaten van een Nederlandse (single center) prospectieve case-serie. In deze case serie werden 20 patiënten^o <60 jaar met knie-artrose, die refractair waren voor conservatieve behandeling en een indicatie voor een TKP hadden voor maximaal 9 jaar gevolgd nadat zij een KJD hadden ondergaan. KJD werd uitgevoerd met een proof-of concept device (Stryker, Triax) bestaande uit twee monotubes die zowel mediaan als lateraal het kniegewricht overbruggen. Een distractie van 5 mm werd bereikt. De totale distractieduur was 8 weken. De primaire uitkomstmaat was de WOMAC totaal score. De secundaire uitkomstmaten waren de VAS (pijn), fysiek onderzoek van het kniegewricht, en het behouden van de eigen knie. Daarnaast werden ook de JSW bepaald, collageen type II biomarkers gemeten en serum en urine samples verzameld. Het (directe) effect van KJD op het uitstellen van een revisieoperatie werd in deze studie niet onderzocht.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de prospectieve case serie was 48,5 jaar en 55% was man. Bij 90% van de patiënten ging het om unicompartimentele artrose waarbij het mediale compartiment het meest was aangedaan. De verdeling van de Kellgren-Lawrence score (1,2,3,4) was respectievelijk 15%; 20%; 55%; en 10%.

5.3 Effecten interventie

Hierna volgt per uitkomstmaat een beschrijving van de effectschattingen en de beoordeling van de kwaliteit van de evidence. De beoordeling van het effect van KJD op de artrose-specifieke klachten (gemeten met de WOMAC en KOOS), kwaliteit van leven, complicaties en pijn is gebaseerd op 1 RCT met een follow-up duur van 2 jaar. Voor het effect van KJD op het behoud van de eigen knie en minimum JSW hebben we gebruik gemaakt van 1 prospectieve case serie met een follow-up duur van 5 en 9 jaar (de resultaten zijn in 2 verschillende studies gepubliceerd). De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence zijn samengevat in de onderstaande GRADE evidence profiel (tabel 4). Een samenvatting van de uitkomstmaten van de geïncludeerde studies staat weergegeven in bijlage 5. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. Het risico op bias in de RCT is voor de objectieve uitkomstmaten beoordeeld als beperkt, maar voor de subjectieve uitkomstmaten is er sprake van risico op bias.^p In de case serie is het risico op bias

^o Tijdens de 9 jaar durende FU trokken 3 patiënten hun consent terug voor verder follow-up.

^p Voor de subjectieve uitkomstmaten is er sprake van risico op bias, omdat een gebrek aan blinding in de studie bij subjectieve uitkomstmaten een ongewenst effect kan hebben op de resultaten. In de studie van Jansen, 2019 waren de behandelaren en patiënten niet geblindeerd en dus op de hoogte van de gegeven

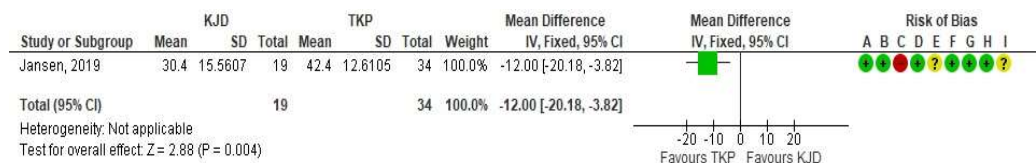
beoordeeld als beperkt.

Cruciale uitkomstmaten

Artrose specifieke klachten: WOMAC (totaal score)⁹

Het is onduidelijk of het effect van een KJD behandeling op de verbetering van artrose specifieke klachten, gemeten met de WOMAC totaal score, bij volwassen patiënten < 65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP non-inferieur is (d.w.z. niet slechter dan) aan TKP (bewijs van lage kwaliteit, zie tabel 4). Na 2 jaar follow-up was de toename in WOMAC totaal score lager in de KJD groep dan in de TKP groep met een MD van -12,00. De puntschatter valt binnen de non-inferioriteitsgrens (Δ -15), maar het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% CI: -20,18 tot -3,82) overschrijdt aan één zijde de non-inferioriteitsgrens. De kwaliteit van bewijs werd als laag beoordeeld, omdat het ontbreken van blinding bij een subjectieve uitkomstmaat vertekening van de resultaten ('risk of bias') kan geven en er sprake was van een breed betrouwbaarheidsinterval die de non-inferioriteitsgrens overschrijdt (onnauwkeurigheid).

Figuur 4: WOMAC totaal score



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias) subjective outcome
- (D) Blinding of participants and personnel (performance bias) objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment (detection bias) subjective outcome
- (F) Blinding of outcome assessment (detection bias) objective outcome
- (G) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (H) Selective reporting (reporting bias)
- (I) Other bias

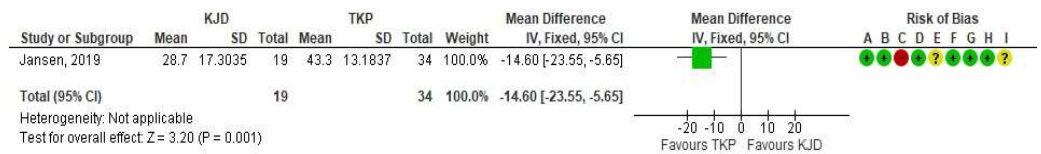
Artrose specifieke klachten: KOOS (totaal score)

Het is onduidelijk of het effect van een KJD behandeling op de verbetering van artrose specifieke klachten, gemeten met de KOOS totaal score, bij volwassen patiënten < 65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP non-inferieur (d.w.z. niet slechter dan) is aan TKP (bewijs van lage kwaliteit, zie tabel 4). Na 2 jaar follow-up was de toename in KOOS totaal score lager in de KJD groep dan in de TKP groep met een MD van -14,60. De puntschatter valt binnen de non-inferioriteitsgrens (Δ -15), maar het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% CI: -23,55 tot -5,65) overschrijdt de non-inferioriteitsgrens aan één zijde. De kwaliteit van bewijs werd als laag beoordeeld, omdat het ontbreken van blinding bij een subjectieve uitkomstmaat vertekening van de resultaten ('risk of bias') kan geven en er sprake was van een breed betrouwbaarheidsinterval die de non-inferioriteitsgrens overschrijdt (onnauwkeurigheid).

Figuur 5: KOOS totaal score

behandeling. Daarnaast was het onduidelijk of de uitkomstbeoordelaars geblindeerd waren.

⁹ Na contact te hebben gehad met de auteurs van de RCT (Jansen et al., 2019²¹) bleek o.a. de WOMAC totaal score die opgenomen is in het gepubliceerde artikel niet te kloppen. Er werd een nieuwe analyse door de auteurs uitgevoerd en de WOMAC totaal score werd aangepast naar een toename van 30,4 (95% CI: 23,0-37,9). Een rectificatie naar het desbetreffende tijdschrift zal volgen.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias) subjective outcome
- (D) Blinding of participants and personnel (performance bias) objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment (detection bias) subjective outcome
- (F) Blinding of outcome assessment (detection bias) objective outcome
- (G) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (H) Selective reporting (reporting bias)
- (I) Other bias

Behoud eigen knie

Het effect van een KJD behandeling op het behouden van de eigen knie bij volwassen patiënten <65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit, zie tabel 4). Het aantal patiënten dat 5 en 9 jaar na een KJD behandeling de eigen knie behield was resp. 83% en 47%. Deze resultaten zijn iets lager en ongunstiger dan de opgestelde klinische relevantie grenzen, waarbij er vanuit wordt gegaan dat na 5 jaar 90% en na 10 jaar 50% van de patiënten nog geen TKP heeft ondergaan. Na 9 jaar follow up was de gemiddelde tijd totdat patiënten na een KJD behandeling een knieprothese ondergingen 8,1 jaar^r en voldoet hiermee aan de opgestelde klinische relevantie grens van 8 jaar. De kwaliteit van bewijs werd als zeer laag beoordeeld, omdat de evidence van een case serie start met lage kwaliteit, daarnaast was er sprake van een zeer kleine studie (onnauwkeurigheid) en werden de resultaten gemeten in een patiëntenpopulatie die afweek van de opgestelde indicatiecriteria (indirectheid van bewijs).

Kwaliteit van leven: SF-36, PCS en MCS

De kwaliteit van leven is bepaald aan de hand van de SF-36, waarbij de resultaten voor de fysieke (PCS) en mentale (MCS) component afzonderlijk werden gerapporteerd. Beide zullen daarom apart besproken worden.

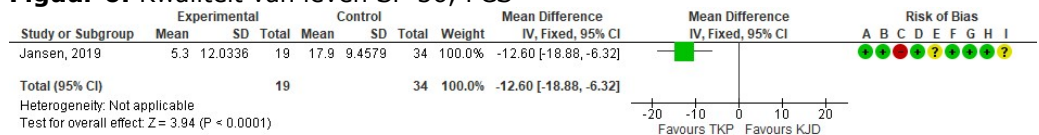
Het is onduidelijk of het effect van een KJD behandeling op de fysieke kwaliteit van leven van volwassen patiënten <65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP non-inferieur (d.w.z. niet slechter dan) is aan TKP (bewijs van lage kwaliteit, zie tabel 4). Na 2 jaar follow-up was de toename in fysieke kwaliteit van leven lager in de KJD groep dan in de TKP groep met een MD van -12,60. De puntschatter valt buiten de non-inferioriteitsgrens (Δ -10) en ook het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% CI: -18,88 tot -6,32) overschrijdt de non-inferioriteitsgrens aan één zijde. Omdat de puntschatter en één zijde van het 95% betrouwbaarheidsinterval buiten de non-inferioriteitsgrens vallen, zou er eventueel ook sprake kunnen zijn van inferioriteit (d.w.z. slechter dan) (zie figuur 2). De kwaliteit van bewijs werd als laag beoordeeld, omdat het ontbreken van blinding bij een subjectieve uitkomstmaat vertekening van de resultaten ('risk of bias') kan geven en er sprake was van een breed betrouwbaarheidsinterval die de non-inferioriteitsgrens overschrijdt (onnauwkeurigheid).

Het effect van een KJD behandeling op de mentale kwaliteit van leven van

^r Gedurende de follow-up periode van 9 jaar, kregen 9 patiënten een TKP. Voor deze patiënten was de gemiddelde tijd tot TKP 6,4 jaar. De overige 8 patiënten hadden na 9 jaar nog geen TKP gekregen. Stel dat deze patiënten na 10 jaar alsnog een TKP krijgen, dan komt de gemiddelde tijd tot plaatsen TKP uit op 8,1 jaar $(9 \times 6,4 + 8 \times 10) / 17 = 8,1$.

volwassen patiënten <65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit, zie tabel 4) non-inferieur (d.w.z. niet slechter dan) aan TKP (zie ook figuur 2). Na 2 jaar follow-up was de mentale kwaliteit van leven nauwelijks toegenomen in beide groepen met een MD van 1,00 in het voordeel van KJD. Zowel de puntschatter als het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% CI: -7,18 tot 9,18) vallen volledig binnen de non-inferioriteitsgrens (Δ -10). De kwaliteit van bewijs werd als middelmatig beoordeeld, omdat het ontbreken van blinding bij een subjectieve uitkomstmaat vertekening van de resultaten ('risk of bias') kan geven.

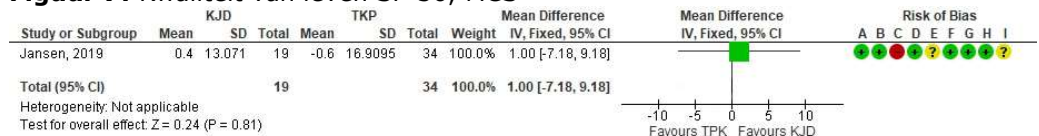
Figuur 6: Kwaliteit van leven SF-36, PCS



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias) subjective outcome
- (D) Blinding of participants and personnel (performance bias) objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment (detection bias) subjective outcome
- (F) Blinding of outcome assessment (detection bias) objective outcome
- (G) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (H) Selective reporting (reporting bias)
- (I) Other bias

Figuur 7: Kwaliteit van leven SF-36, MCS



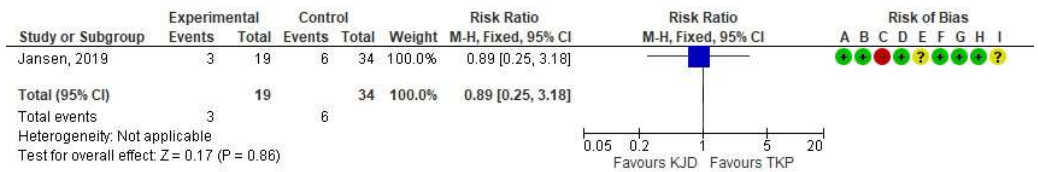
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias) subjective outcome
- (D) Blinding of participants and personnel (performance bias) objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment (detection bias) subjective outcome
- (F) Blinding of outcome assessment (detection bias) objective outcome
- (G) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (H) Selective reporting (reporting bias)
- (I) Other bias

Complicaties

Het is onduidelijk of KJD tot minder ernstige complicaties leidt dan een TKP bij volwassen patiënten <65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP (lage kwaliteit van bewijs, zie tabel 4). Na een KJD behandeling is het relatieve risico van KJD op een ernstige complicatie t.o.v. TKP 0,89. Dat betekent dat het risico op een ernstige complicatie bij KJD niet tenminste 25% lager is dan bij TKP. De puntschatter – RR 0,89 – voldoet daarmee niet aan de klinische relevantiegrens van < 0,75. Eén zijde van het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% CI: 0,25 tot 3,18) overschrijdt deze klinische relevantiegrens wel. De kwaliteit van bewijs werd als laag beoordeeld vanwege het zeer brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid), die de klinische relevantiegrens aan beide zijden van de centrale as doorkruist.

Figuur 8: Complicaties

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias) subjective outcome
- (D) Blinding of participants and personnel (performance bias) objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment (detection bias) subjective outcome
- (F) Blinding of outcome assessment (detection bias) objective outcome
- (G) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (H) Selective reporting (reporting bias)
- (I) Other bias

Belangrijke uitkomstmaten

Bij een beoordeling van de 'stand van de wetenschap en praktijk' gaan we in eerste instantie uit van een beoordeling o.b.v. de cruciale uitkomstmaten. Indien de cruciale uitkomstmaten onvoldoende conclusief zijn, worden ook de belangrijke uitkomstmaten in de beoordeling meegenomen. Aangezien de cruciale uitkomstmaten een trend laten zien in dezelfde richting wat betreft de effectiviteit van KJD, beschrijven wij in dit standpunt de resultaten van de belangrijke uitkomstmaten niet.

Tabel 4: Grade Evidence Profile

Certainty assessment							Aantal patiënten			Effect	Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie ^j	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	KJD	TKP		Absoluut ⁱ (95% CI)		
WOMAC totaal score (follow up: 2 jaar; vastgesteld met WOMAC)^h												
1	RCT	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	19	34	-	MD 12,0 lager (20,18 lager tot 3,82 lager)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
KOOS totaal score (follow up: 2 jaar; vastgesteld met KOOS)												
1	RCT	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	19	34	-	MD 14.6 lager (23,55 lager tot 5,65 lager)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Behoud van de eigen knie (follow up: 5 jaar)												
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^c	niet gevonden	Na 5 jaar FU ondergingen 3 patiënten (17%) een TKP, en 15 patiënten (83%) behielden de eigen knie. ^d			⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Behoud van de eigen knie (follow up: 9 jaar)												
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^c	niet gevonden	Na 9 jaar FU ondergingen 9 patiënten (53%) een TKP en 8 patiënten (47%) behielden de eigen knie. ^f			⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Behoud van de eigen knie (gemiddelde tijd tot knieprothese)												
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^c	niet gevonden	Na 9 jaar FU was de gemiddelde tijd tot een knieprothese 8,1 jaar.			⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect	Certainty	Importantie	
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie ^j	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	KJD	TKP	Absoluut ⁱ (95% CI)			
Kwaliteit van leven PCS (follow up: 2 jaar; vastgesteld met SF-36)												
1	RCT	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	19	34	-	MD 12,6 lager (18,88 lager tot 6,32 lager)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven MCS (follow up: 2 jaar; vastgesteld met SF-36)												
1	RCT	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	19	34	-	MD 1 hoger (7,18 lager tot 9,18 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Complicaties												
1	RCT	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^g	niet gevonden	3/19 (15,8 %)	6/34 (17,6 %)	-	Relatief Risico: 0,89 (0,25 tot 3,18) Absoluut: 19 minder per 1.000 (van 132 minder tot 385 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

- a. Aangezien artrose-specifieke klachten (WOMAC, KOOS) en kwaliteit van leven (deels) subjectieve uitkomstmaten zijn, kan een gebrek aan blinding een effect hebben op de resultaten. Downgraden met 1 niveau vanwege risk of bias is daarom nodig.
- b. Het brede betrouwbaarheidsinterval doorkruist de non-inferioriteitsgrens. Downgraden met 1 niveau vanwege onnauwkeurigheid is daarom nodig.
- c. Het betreft een kleine studie (n=20). Downgraden met 1 niveau vanwege onnauwkeurigheid is daarom nodig.
- d. Na 5 jaar trokken 2 patiënten de toestemming voor verdere FU terug. Bij een meer conservatieve analyse, gebruik makend van alle geïncludeerde patiënten (n=20), zou het percentage patiënten dat de eigen knie behoud 75% zijn (15/20 = 75%).
- e. De onderzoekspopulatie week af van de vooraf opgestelde indicatiecriteria (lagere KL score en leeftijd). Downgraden met 1 niveau vanwege indirectheid van bewijs is daarom nodig. De maximale follow-up was 9 jaar i.p.v. 10 jaar. Dit was geen reden om te downgraden voor indirectheid, omdat de resultaten op 9 jaar al niet voldoen aan de gestelde grenzen.
- f. Na 9 jaar trokken 3 patiënten de toestemming voor verdere FU terug. Bij een meer conservatieve analyse, gebruik makend van alle geïncludeerde patiënten, zou het percentage patiënten dat de eigen knie behoud 40% zijn (8/20 = 40%).
- g. Het brede betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens aan beide zijden van de centrale as. Downgraden met 2 niveaus vanwege onnauwkeurigheid is daarom nodig.
- h. In de case serie van Van der Woude., 2017 en Jansen., 2018 was 5 en 9 jaar na KJD behandeling de toename in WOMAC score respectievelijk +21,1 (95% CI: 8,9 tot 33,3) en +29,9

(95% CI: 16,9 tot 42,9). In de RCT van Jansen, 2019 was 2 jaar na KJD behandeling de toename in WOMAC score +30,4 (95% CI: 23,0–37,9).

i. Voor complicaties is er een relatief risico berekend.

j. Omdat de beoordeling van de artrose-specifieke klachten, kwaliteit van leven en complicaties gebaseerd is op 1 RCT, is er geen sprake van inconsistentie. De resultaten voor het bepalen van het behouden van de eigen knie komen voort uit 1 case-serie. Hier is dus ook geen sprake van inconsistentie.

5.4 Lopende studies

Er is één lopende RCT gevonden welke is beschreven in bijlage 3. Het betreft de studie genaamd "Knee ARthroplasty versus Distraction Study (KARDS)" die recent (april 2019) aan de Universiteit van Leeds in Engeland is gestart.²³ In deze multi-center, open-label, RCT (n=344, 1:1 randomisatie) wordt KJD vergeleken met TKP bij volwassen patiënten ≤65 jaar met symptomatische knie-artrose die refractair zijn voor conservatieve behandeling en in aanmerking komen voor een unicompartimentale of totale knieprothese. De primaire uitkomstmaat is de KOOS pijn score bij 12 maanden. De follow-up is 24 maanden. Naar verwachting wordt de studie in het najaar van 2024 afgerond.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 *Claim en positionering*

Kniedistractie kan worden ingezet voor de behandeling van end-stage knieartrose bij volwassen patiënten jonger dan 65 én die een indicatie hebben voor een TKP. Bij deze patiëntengroep is het doel vooral om met een KJD het plaatsen van een TKP langdurig uit te stellen tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie (knieprothese vervangende operatie) relatief laag is. Dit is wenselijk omdat een revisieoperatie een ingreep is die een grote kans op complicaties kent. Verder heeft een revisieoperatie vaak een minder goede uitkomst dan een eerste TKP, waardoor patiënten op relatief jonge leeftijd invalide kunnen worden. Bovendien is het risico op een revisieoperatie na het plaatsen van een TKP veel groter bij patiënten jonger dan 65 jaar dan bij oudere patiënten. Een KJD komt dus voor een TKP aan de orde. Er wordt verondersteld dat door het tijdelijk uit elkaar trekken van het kniegewricht tijdens een KJD behandeling, het kniegewricht tijdelijk ontlast wordt en het kapotte kraakbeen in de knie de kans krijgt zich te herstellen.

De claim van een KJD behandeling voor volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose en een indicatie voor een TKP is dat KJD non-inferieur (d.w.z. niet slechter dan) is aan een TKP, terwijl het plaatsen van een TKP uitgesteld kan worden tot een leeftijd waarna de kans op een revisieoperatie relatief laag is.

6.1.2 *Passend onderzoek*

Zoals hierboven beschreven is de voorgelegde claim tweedelig. Voor het eerste deel van de claim – KJD is non-inferieur aan een TKP – is de optimale studieopzet voor het beoordelen van het effect van KJD twee jaar na de behandeling op artrose-specifieke klachten, kwaliteit van leven, pijn en complicaties een randomized controlled trial (RCT), waarin KJD wordt vergeleken met TKP. Blinding van patiënten en behandelaars is niet mogelijk door niet te verhullen verschillen tussen de interventie en de controlebehandeling. Eénzijdige blinding van onderzoekers is wel mogelijk.

Voor het tweede deel van de claim - KJD stelt het plaatsen van een TKP uit tot een leeftijd waarna de kans op een revisieoperatie relatief laag is - zijn lange termijn studies noodzakelijk om het effect van KJD op het behouden van de eigen knie en de minimum JSW te bepalen. Hierbij volstaat een goed opgezette observationele studie met de juiste populatie en voldoende lange follow-up.

6.1.3 *Effecten*

Er is één RCT uitgevoerd waarin KJD met TKP wordt vergeleken bij volwassen patiënten < 65 jaar met end-stage knieartrose en een indicatie voor een TKP. Uit deze studie blijkt dat na 2 jaar het effect van KJD op de verbetering in artrose-specifieke klachten, gemeten met de WOMAC totaal score en KOOS totaal score, onduidelijk is. Daarnaast is het effect van KJD op de verbetering in fysieke kwaliteit van leven ook onduidelijk. Voor wat betreft de artrose-specifieke klachten en fysieke kwaliteit van leven is het dus onzeker of KJD niet slechter is (non-inferieur) dan TKP. Met betrekking tot de mentale kwaliteit van leven is KJD waarschijnlijk niet slechter dan TKP (non-inferieur).

Het effect van KJD op het behouden van de eigen knie is bepaald aan de hand van één case serie (resultaten gepubliceerd in 2 studies). Hieruit blijkt dat het effect van KJD op het percentage patiënten dat 5 en 9 jaar na KJD nog geen TKP hoefden te ondergaan, en de eigen knie dus kon behouden, zeer onzeker is.

Ten slotte is het onduidelijk of behandeling met KJD tot minder patiënten met ernstige complicaties leidt dan TKP. Geen van de geïncludeerde studies onderzocht of door het uitstellen van een TKP a.d.h.v. een KJD, een revisieoperatie ook daadwerkelijk voorkomen kon worden.

6.1.4 *Beperking van de studies*

Met betrekking tot de analyses in deze beoordeling zijn deze allemaal gebaseerd op de patiënten die gedurende de gehele follow-up periode aan de studie deelnamen. Drop-outs zijn niet meegenomen in de analyses. Dit is conform de gepresenteerde resultaten in de publicaties. Hierdoor zou er eventueel sprake kunnen zijn van een overschatting van het effect. Bijvoorbeeld voor behoud van de eigen knie heeft 83% van de patiënten nog de eigen knie behouden na 5 jaar en 48% na 9 jaar. Bij een meer conservatieve analyse, gebruik makend van de totale geïncludeerde patiënten, zouden de percentages lager zijn, namelijk 75% en 40% respectievelijk.⁵

In de studie van Jansen, 2019 lijkt in het merendeel van de patiënten sprake te zijn van bicompartimentele knieartrose, terwijl in de case serie van Jansen, 2018 en van der Woude, 2017 er in het merendeel van de patiënten sprake is van unicompartimentele knieartrose. In beide studies kregen patiënten na falen op een KJD behandeling een TKP. In de studies is geen informatie opgenomen of patiënten met unicompartimentele knieartrose na falen op een KJD behandeling in aanmerking zouden kunnen komen voor een unicompartimentele knieprothese i.p.v. een TKP. Tevens is het effect hiervan en het verdere behandeltraject bij deze patiënten niet onderzocht.

6.1.5 *Overige overwegingen*

Normaliter is het niet gebruikelijk om een non-inferioriteitsgrens gelijk te stellen aan een klinische relevantiegrens. Voor artrose-specifieke klachten, gemeten met de WOMAC en KOOS, kwaliteit van leven en pijn vonden wij dit wel acceptabel, aangezien een KJD behandeling een afname in het risico op een revisie beoogt. Een revisieoperatie heeft een beduidend slechter klinisch resultaat, waardoor een iets minder gunstig klinisch effect van KJD in vergelijking met TKP acceptabel is.

Verder, bij de scoping van de PICOT kwam naar voren dat een uitermate belangrijk voordeel van KJD t.o.v. TKP is het kunnen behouden van de eigen knie bij relatief jonge patiënten. Desalniettemin werd ook aangegeven dat patiënten al overstappen van een KJD naar een TKP bij een (beperkte) relatieve afname in klinische effectiviteit. Dit komt overeen met de studie van Van der Woude, 2017²², waarin gezien wordt dat vlak voordat patiënten overstappen naar een TKP deze patiënten nog steeds een significante verbetering van de WOMAC totaal score laten zien t.o.v. baseline. Een verklaring die hiervoor wordt gegeven is dat patiënten die oorspronkelijk geïndiceerd zijn voor een TKP de overstap relatief makkelijk maken. Ons inziens strookt dit niet met het door patiënten benoemde voordeel van een KJD behandeling om de eigen knie zo lang mogelijk te kunnen behouden en met de claim van een KJD behandeling om een TKP zo lang mogelijk uit te stellen. Daarnaast, zoals in de paragraaf hierboven (6.1.4) vermeld, is de positie van KJD bij patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor een unicompartimentele knieprothese onduidelijk. Met andere woorden, er heerst nog onduidelijkheid over het exacte doel en de claim van KJD. Voor het uitvoeren van toekomstig onderzoek moet er o.i. meer overeenstemming komen over het doel en de claim van KJD, zodat het onderzoek hierop afgestemd kan worden. Tevens is het belangrijk dat de

⁵ 75% = 15 van de 20 patiënten behielden de knie na 5 jaar follow up. 40% = 8 van de 20 patiënten behielden de knie na 9 jaar follow up. Zie hiervoor ook de getallen in tabel 4.

toekomstige claim van KJD goed onderbouwd kan worden.

6.1.6 *Toekomstig onderzoek*

Gebaseerd op de gegevens in de literatuur lijkt KJD een veelbelovende behandeling. Maar doordat er slechts een klein aantal studies beschikbaar zijn, deze van kleine omvang zijn met een (relatief) korte FU en er geen studies beschikbaar zijn waarin het effect van KJD op het voorkomen van toekomstige revisieoperaties wordt onderzocht (direct dan wel indirect), is er o.i. een noodzaak voor het uitvoeren van meer onderzoek met een lange follow-up en voldoende patiënten, zodat de veronderstelde veelbelovendheid met betrekking tot het uitstellen van een revisieoperatie door een KJD bevestigd kan worden. Dit komt overeen met de aanbeveling uit de NICE richtlijn

In Engeland loopt momenteel de KARDS studie, waarin het effect van KJD t.o.v. TKP wordt vergeleken bij volwassen patiënten ≤ 65 jaar met symptomatische knie-artrose die refractair zijn voor conservatieve behandeling en in aanmerking komen voor een unicompartimentale of totale knieprothese. Ondanks dat in deze RCT slechts het korte termijn effect (follow-up van 2 jaar) van KJD wordt bepaald, kan deze studie wel een belangrijke bijdrage leveren aan de momenteel beperkt beschikbare literatuur omtrent KJD. Maar dit zal niet voldoende zijn om in de toekomst de voorliggende pakketvraag te beantwoorden.

6.1.7 *Afweging relevante aspecten*

Met een KJD behandeling bij volwassen patiënten < 65 jaar met end-stage knie-artrose én een indicatie voor een TKP wordt enerzijds beoogd dat KJD niet slechter is dan (non-inferieur) TKP, terwijl anderzijds het uitstellen van een TKP tot een leeftijd waarop de kans op een revisieoperatie relatief laag is, wordt beoogd. Voorwaarde daarbij is dat de gunstige effecten opwegen tegen de ongunstige effecten. Met name door de beperkte beschikbare evidentie die tevens van kleine omvang is en een te korte FU heeft, wijst onze beoordeling erop dat het onduidelijk is of KJD niet slechter is dan (non-inferieur) TKP voor wat betreft de artrose-specifieke klachten en fysieke kwaliteit van leven. KJD is waarschijnlijk niet slechter dan (non-inferieur) TKP voor wat betreft de mentale kwaliteit van leven. Met betrekking tot het behouden van de eigen knie is het effect van KJD zeer onzeker. Ten slotte is het onduidelijk of behandeling met KJD tot minder complicaties van ernstige aard leidt dan TKP. Als gevolg van deze onzekerheden concluderen wij dat behandeling met KJD niet voldoende bewezen effectief is voor volwassen patiënten < 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP. Omdat KJD een veelbelovende behandeling betreft, is er een noodzaak voor het uitvoeren van meer en langduriger onderzoek met voldoende patiënten, waarmee ook het (in)directe effect van KJD op het voorkomen van toekomstige revisieoperaties wordt onderbouwd. Tevens moet er meer duidelijkheid en overeenstemming komen over het exacte doel en de claim van KJD.

6.2 **Conclusie**

Op basis van de (bovenstaande) beschikbare gegevens concluderen wij dat KJD **niet** beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én die een indicatie hebben voor een TKP. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- ReumaNederland
- Patiëntenfederatie Nederland
- Zorgverzekeraars Nederland

7.1.1 Scoping

Wij hebben een concept van de PICOt inclusief klinische relevantiegrenzen en claim voorgelegd aan bovengenoemde partijen. Aan de hand van de ontvangen feedback zou een bijeenkomst met de NOV en ReumaNederland plaatsvinden, maar door de situatie omtrent COVID-19 werd deze afgelast. De discussiepunten n.a.v. de scoping van de PICOt zijn daarom uitgebreid schriftelijk bediscussieerd en uiteindelijk vastgesteld. Vervolgens is de definitieve PICOt vastgesteld en gecommuniceerd naar de betrokken partijen, welke wij hebben weergegeven in paragraaf 4.1.1.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan bovengenoemde partijen. Op verzoek van Patiëntenfederatie Nederland hebben wij het conceptstandpunt ook voorgelegd aan ReumaZorg Nederland (RZN). Een reactie op het conceptstandpunt hebben wij ontvangen van alle partijen. In bijlage 7 is de integrale tekst van de ontvangen reacties opgenomen. Naar aanleiding van het commentaar van de NOV hebben wij een bijeenkomst met hen georganiseerd om wederzijds punten te bediscussiëren en te verduidelijken. De conclusie van dit overleg was dat de NOV wel teleurgesteld is met de negatieve pakketbeoordeling, maar de argumentatie van het Zorginstituut nu wel begrijpt.

Hierna geven wij de aangedragen punten van de verschillende partijen (NOV, ReumaNederland, ReumaZorg Nederland en ZN) en onze reactie daarop weer. De NVR en NHG hebben geen inhoudelijke reactie gegeven, vanwege respectievelijk onvoldoende expertise en de voor hen aangegeven beperkte relevantie. Ook van Patiëntenfederatie Nederland hebben wij geen inhoudelijke reactie ontvangen. We benoemen per onderwerp de aangedragen punten van partijen en geven daar een reactie op. Tekstuele opmerkingen hebben we verwerkt in het standpunt.

Relevantie KJD

De NOV stelt in haar reactie dat in de komende 10-20 jaar het aantal totale knieprotheses (TKP's) en revisie operaties fors zal toenemen. Het gevolg van deze stijging is dat ook de kosten de komende jaren zeer fors zullen toenemen. De NOV onderbouwt deze verwachting door te refereren aan twee Amerikaans gepubliceerde artikelen en het landelijke register voor Orthopedische Implantaten (LROI) met data van de afgelopen 10 jaar. Ook blijkt uit de meest recente LROI-rapportages dat met name relatief jonge patiënten de dure en ingrijpende revisie operaties ondergaan en dat de kans op een revisie afneemt met de leeftijd zoals de toegevoegde revisiecurves van de NOV laten zien. De NOV benadrukt daarmee de meerwaarde van KJD bij relatief jonge patiënten.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut (ZIN) ziet ook de potentiële voordelen van het beschikbaar komen van een interventie, waarmee een TKP uitgesteld kan worden tot een leeftijd waarop het risico op een revisie operatie na een TKP relatief laag is. Hierbij is de vraag of de verwachte toename in de Verenigde Staten ook zonder meer naar Nederland gegeneraliseerd kan worden. Daarom zien wij graag ook Nederlandse data tegemoet.

Claim KJD en beoordeling

De NOV stelt in haar reactie dat het doel van KJD is om de primaire TKP bij de relatief jonge patiënt uit te stellen, waardoor patiënten ouder zijn bij de plaatsing van de primaire TKP en daardoor een minder groot risico hebben op een toekomstige revisie operatie (omdat ze lager op de revisiecurve terecht komen, zie ook hierboven). Hierdoor verbetert de overlevingskans van de knieprothese en vermindert de noodzaak voor de minder gewenste revisie prothese. De NOV geeft verder aan dat bij vrouwen het gemiddelde uitstel van een TKP lager is dan bij mannen. Bij mannen bedraagt het ongeveer meer dan 10 jaar en bij vrouwen ongeveer 6-7 jaar. Volgens de NOV is een uitstel van 6-7 jaar nog altijd de moeite waard, gegeven de veel betere survival van een TKP op een oudere leeftijd en het feit dat het om cruciale jaren gaat waar juist uitstel van groot belang is. Daarnaast is de NOV van mening dat een directe 1 op 1 vergelijking met een TKP niet zo relevant is en zeker niet wat betreft de PICOt eis voor survival met de KJD, die volgens hen opgesteld is op basis van de werkzaamheid van de TKP.

Reactie ZIN:

ZIN start een beoordeling van de Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWenP) altijd met het opstellen van een claim en concept PICOt. Het opstellen van de claim en PICOt dient zorgvuldig te gebeuren omdat deze de basis vormen voor het systematische literatuuronderzoek. Wij betrekken daarom zorgverleners, patiënten en zorgverzekeraars bij het opstellen. Voor de beoordeling van KJD hebben wij daartoe tweemaal een schriftelijk scoping georganiseerd waarbij alle relevante partijen hun input hebben kunnen leveren. Vervolgens is de claim en PICOt in samenspraak met de betrokken partijen vastgesteld. Omdat de claim en PICOt de basis vormen voor de systematische review, kunnen deze niet meer aangepast worden als de uitkomsten anders uitvallen dan verwacht werd na het uitvoeren van deze review.

De claim die het ZIN bij dit standpunt heeft gehanteerd is als volgt: 'KJD is non-inferieur (d.w.z. 'niet slechter dan') aan een TKP, terwijl het plaatsen van een TKP uitgesteld kan worden tot een leeftijd waarna de kans op een revisieoperatie relatief laag is'. Hierbij stelde het ZIN in eerste instantie dat een KJD een TKP gemiddeld met 10 jaar zou moeten uitstellen. Na scoping van de PICOt werd duidelijk dat dit niet haalbaar is, en is dit verlaagd tot gemiddeld 8 jaar. Ook de percentages voor het behouden van de eigen knie werden naar beneden bijgesteld.

De reactie van de NOV doet ons vermoeden dat zij nu van mening zijn dat enkele jaren uitstel van een TKP al winst is. Alhoewel het ZIN dit begrijpt, merkt zij op dat aan de hand van de opmerkingen in de consultatie van de NOV en op basis van de gepubliceerde literatuur (zie hoofdstuk 6.1.5 'overige overwegingen') er een discrepantie en onduidelijkheid is over de precieze claim van KJD. Naast de duur van uitstel is ook het verschil tussen mannen en vrouwen relevant. Voor dit standpunt kan de claim niet meer worden aangepast. Wij adviseren partijen om duidelijkheid over de claim van KJD te genereren, zodat in toekomstig onderzoek en eventueel een toekomstige beoordeling hiermee rekening gehouden kan worden. Tevens wil het ZIN benadrukken dat als de claim van KJD en de bijbehorende PICOT

anders zouden zijn opgesteld, dit geen invloed zou hebben gehad op de negatieve conclusie van het standpunt. Voor nadere uitleg, verwijzen wij naar onze reactie bij 'effectschattingen'.

Verder willen wij opmerken dat de vergelijking met TKP noodzakelijk is omdat het patiënten betreft met een indicatie voor een TKP (dus veel beperkingen ondervinden van de knieartrose). Door een TKP zou de pijn sterk verminderen en het functioneren van de knie verbeteren. Volgens de voorgelegde claim zou een KJD een soortgelijke verbetering moeten bewerkstelligen gedurende de jaren voorafgaande aan een TKP. Het is niet wenselijk en ook niet de bedoeling dat patiënten na een KJD nog steeds (veel) pijn hebben en slecht kunnen bewegen/functioneren, maar daarom wel jaren hun knie kunnen behouden. Kortom, deze vergelijking is meegenomen om zeker te zijn dat een KJD een soortgelijk effect heeft en dus non-inferieur is aan een TKP, waarbij wij hebben geaccepteerd dat een KJD het mogelijk iets minder goed doet op pijn, functioneren en kwaliteit van leven (na suggestie van de NOV en de patiëntvereniging). In toekomstig onderzoek zou met behulp van een preferentiestudie aangetoond kunnen worden dat mensen een bepaalde mate van pijn en functioneren willen inruilen voor het behouden van de eigen knie. Als dat het geval is zou het geoorloofd kunnen zijn dat patiënten na een KJD meer klachten hebben dan na een TKP (inferioriteit). Maar deze studies zijn zover ons bekend nog niet uitgevoerd.

Positionering KJD

Met betrekking tot de positionering van een KJD vraagt Reumazorg Nederland zich af hoe een KJD zich verhoudt tot het plaatsen van een gedeeltelijke prothese. In het standpunt wordt namelijk alleen een vergelijking gemaakt tussen een KJD en een TKP. Ook ReumaNederland refereert aan de mogelijkheid tot het ondergaan van een partiële knieprothese.

Reactie ZIN:

Tot dusver is bij het ZIN de positie van een KJD t.o.v. een unicompartimentele knieprothese onduidelijk. Dit geldt ook in de relatie tot een TKP. Unicompartimentele knieprothese is dan ook niet meegenomen als vergelijkende behandeling. Indien in de toekomst de positie van een unicompartimentele knieprothese tot een KJD en eventueel een TKP duidelijk is, zou dit in een (toekomstige) claim uitgewerkt moeten worden.

PICOT en beoordeling

Met betrekking tot de PICOT worden er door de NOV twee punten aangedragen. Ten eerste vinden zij dat er ook gekeken dient te worden naar 'sociaal maatschappelijke winst bij deze relatief jonge doelgroep (<65)'. Doordat het merendeel nog actief is op de arbeidsmarkt, is volgens de NOV participatie (arbeid, sociaal, mantelzorg etc.) een belangrijke uitkomstmaat.

Daarnaast stelt de NOV dat de grenzen voor 'behoud van eigen knie' zijn opgesteld naar analogie van een TKP. In het verlengde hiervan is de NOV van mening dat een directe 1 op 1 vergelijking met een TKP niet zo relevant is en zeker niet wat betreft de PICOT eis voor survival met de KJD, die volgens hen opgesteld is op basis van de werkzaamheid van de TKP. Ze vinden dan ook dat KJD op eigen merites beoordeeld moet worden.

ReumaNederland geeft aan dat voor veel chirurgische behandelingen het algemeen is geaccepteerd dat bij ongeveer 10% van de patiënten de behandeling niet succesvol is. Het criterium van 90% succes op 5 jaar ligt daarmee te hoog. Het is volgens hen te overwegen om dit naar 80% (of 85%) bij te stellen. Ook stelt ReumaNederland voor om de klinische relevantiegrens voor JSW te verlagen. Dit onderbouwen ze met de studie van Van der Woude, 2017. Tevens vindt

ReumaNederland dat de klinische relevantiegrens voor de uitkomstmaat complicaties verhoogd zou moeten worden naar een relatief risico (RR) van 1.

Reactie ZIN:

Zoals reeds is vermeld, geschiedt het opstellen van een PICOT met grote zorgvuldigheid en worden hierbij zorgverleners, patiënten en zorgverzekeraars betrokken. Omdat de PICOT is afgestemd met de betrokken partijen en deze de basis vormt voor de systematische review, kan deze niet meer worden aangepast na het uitvoeren van deze review.

Hierna volgt een nadere toelichting.

Het ZIN heeft de uitkomstmaat 'Participatie' niet meegenomen in de PICOT, omdat dit een uitkomstmaat is die meegenomen wordt bij de bepaling van de kosteneffectiviteit. Pas als een interventie – indicatie combinatie voldoet aan de SWenP, wordt de kosteneffectiviteit van deze interventie-indicatie combinatie bepaald en wordt er o.a. naar 'Participatie' gekeken.

Met betrekking tot de klinische relevantie grens voor 'behoud van de eigen knie' berusten deze grenzen deels op de werkzaamheid van een TKP, omdat deze grenzen zijn opgesteld a.d.h.v. het artikel van Bayliss et al (2017). Dit is naar ons weten het enige gepubliceerde artikel die het risico op een revisie operatie na een TKP heeft onderzocht. Andere gepubliceerde literatuur naar het risico op een revisie operatie was niet tot onze beschikking of is tijdens beide schriftelijke scopings niet tot onze beschikking gebracht. Ook zijn de grenzen deels gebaseerd op de claim dat een KJD een TKP moet uitstellen tot een leeftijd waarop de kans op een revisie relatief laag is. Hierbij willen we opmerken dat we de grens voor 'behoud van de eigen knie' na 10 jaar verlaagd hebben naar 50%, omdat het effect van kraakbeenherstel na een KJD over de tijd zal afnemen door de natuurlijke progressie van artrose. Tevens vonden we dit relatief lage percentage acceptabel, omdat de kans op een revisie operatie ook afneemt naarmate de patiënt op een latere leeftijd een TKP krijgt. Ook de grens voor het gemiddelde uitstel van TKP is verlaagd van 10 jaar naar 8 jaar.

Het ZIN merkt op dat de informatie omtrent het percentage van chirurgische behandelingen dat niet succesvol is (10%) pas in de consultatiefase met ZIN gedeeld wordt. Dit soort informatie hadden wij graag in de scopingfase ontvangen. ZIN ziet het door ReumaNederland voorgelegde algemeen geaccepteerde falingspercentage graag onderbouwd met literatuur. Wij kunnen de KRG grenzen op dit moment niet meer aanpassen, omdat deze in de scoping van de PICOT reeds zijn vastgesteld. We willen benadrukken dat als de KRG grenzen anders zouden zijn, dit geen invloed zou hebben op de negatieve conclusie van het standpunt. Voor nadere uitleg, verwijzen wij naar de reactie bij 'effectschattingen'.

Met betrekking tot de klinische relevantiegrens voor 'JSW' laat de studie van Jansen, 2018 zien dat een toename van de minimum Joint Space Width (JSW) na 1 jaar van tenminste 0,5 mm een goede voorspeller is voor survival na 9 jaar. Op basis hiervan hebben wij als klinische relevantiegrens een toename van de minimum JSW van 0,5 mm ten opzichte van de baseline waarde gehanteerd. Aangezien deze grens gebaseerd is op een zeer kleine observationele studie (n=20), wilden wij bevestigd zien dat 5 jaar na KJD de toename van de minimum JSW van tenminste 0,5 mm nog steeds aanwezig is. De resultaten van de studie van Van der Woude, 2017 vormen onvoldoende onderbouwing om deze KRG naar beneden bij te stellen.

Met betrekking tot de klinische relevantiegrens voor complicaties was ZIN van mening dat KJD tot minder complicaties mocht leiden dan een TKP, omdat 1) een KJD behandeling vóór een TKP aan de orde is, 2) een KJD als doel heeft om een TKP

uit te stellen en 3) er wordt verwacht dat een KJD non-inferieur is aan een TKP. Omdat er geen literatuur beschikbaar is over deze klinische relevantiegrens, hebben wij bij complicaties de GRADE default waarden (relatief risico) voor dichotome uitkomstmaten gehanteerd, dit is een RR van 0,75. Bij een RR van 1,0 ga je ervan uit dat er sprake is van gelijkwaardigheid.

Effectschattingen

Met betrekking tot de effectschattingen zijn er een tweetal opmerkingen gemaakt. Zo stelde zowel de NOV als ReumaNederland dat ZIN bij het vaststellen van de gemiddelde tijd tot een TKP een rekenfout heeft gemaakt. Beide partijen stellen dat de berekende tijd van 6,4 jaar gebaseerd is op de patiënten die een TKP hebben gekregen, zonder de patiënten mee te nemen die nog geen TKP hebben/hadden gekregen. Ook stellen beide partijen dat het gemiddelde lastig te bepalen is, omdat men niet weet hoe lang het nog gaat duren voordat de overige patiënten een TKP geplaatst krijgen. De NOV geeft een tweetal opties om de gemiddelde tijd tot het plaatsen van een TKP te bepalen.

Daarnaast gaf ReumaNederland aan benieuwd te zijn naar de belangrijke uitkomstmaten.

Reactie ZIN:

Het klopt dat wij de effectschatting alleen hebben gebaseerd op patiënten die een TKP hebben gekregen. Dit zal in het standpunt gecorrigeerd worden. Voor het bepalen van de gemiddelde tijd tot een TKP zal ZIN uitgaan van de meest conservatieve schatting, zie optie 1 van de NOV.²⁰ Ondanks dat de gemiddelde tijd tot een TKP na correctie zal voldoen aan de gestelde KRG grens van 8 jaar, heeft dit niet als gevolg dat de conclusie van het standpunt wordt aangepast. De beoordeling dat KJD bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én die een indicatie hebben voor een TKP niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' is voornamelijk gebaseerd op het feit dat voor nagenoeg alle cruciale uitkomstmaten het vertrouwen in de geschatte effecten (zeer) onzeker is en onduidelijk is of de gevonden effecten ook daadwerkelijk zullen optreden, zie hiervoor ook de GRADE beoordeling, tabel 4. Om het effect van KJD te bevestigen is er meer onderzoek van goede methodologische kwaliteit noodzakelijk.

Met betrekking tot de belangrijke uitkomstmaten, deze staan beschreven in 4.1.1. in tabel 3. Bij een beoordeling van de SWenP gaan we in eerste instantie uit van een beoordeling o.b.v. de cruciale uitkomstmaten. Indien de cruciale uitkomstmaten onvoldoende conclusief zijn, worden ook de belangrijke uitkomstmaten in de beoordeling meegenomen. Daarvan is hier geen sprake en worden de belangrijke uitkomsten verder niet bij de beoordeling betrokken.

Vergoeding vanuit basispakket in het kader van toekomstig onderzoek

Met betrekking tot het uitvoeren van toekomstig onderzoek stelt de NOV dat het uitbreiden van de follow up en het volume van de KJD groep belangrijk is, zodat lange termijn effecten in beeld kunnen worden gebracht. Hierbij geeft de NOV aan dat indien KJD niet tot vergoede zorg behoort dit een belemmering kan vormen voor de verdere wetenschappelijke onderbouwing van KJD. Zo stelt de NOV dat er een bovengrens zit aan de aantallen patiënten die behandeld kunnen worden in studieverband zonder ondersteuning van vergoede zorg. En dat het genereren van lange termijn data van grote groepen patiënten zeer veel tijd kost. Tevens is volgens de NOV de vraag voor een KJD behandeling vanuit de patiënt groot. De NOV stelt daarom voor om KJD te vergoeden in een beperkt aantal

²⁰ Optie 1: Stel dat de overige patiënten na 10 jaar alsnog een TKP krijgen, dan komt de gemiddelde tijd tot plaatsen van een TKP uit op 8,3 jaar.

expertisecentra, zodat de FU van patiënten na KJD kan plaatsvinden en ook een toenemend aantal patiënten deze behandeling kan ondergaan. Dit om de kwaliteit te waarborgen, het aantal patiënten in deze fase nog beperkt te houden, en een goede follow-up te verkrijgen, waardoor KJD zich verder kan bewijzen. Volgens de NOV zouden bijv. patiënten die KJD ondergaan prospectief gevolgd kunnen worden. De verzamelde data kan dan in een landelijk register verzameld worden en vervolgens gekoppeld worden aan het Landelijk Register Orthopedische Implantaten.

In het kader van het uitvoeren van klinisch onderzoek stelt de NOV verder de normen van de ODEP (Orthopaedic Data Evaluation Panel; www.odep.org.uk) te hanteren. Hieromtrent zou er volgens de NOV vanuit kunnen worden gegaan dat een grotere groep patiënten die KJD hebben ondergaan in de reguliere praktijk dezelfde lange termijn resultaten zullen laten zien als een kleine groep patiënten die in de studie van Jansen et al., in onderzoeksetting KJD hebben gekregen, omdat de korte termijn gegevens in beide cohorten overeenkomende effecten laten zien.

Reactie ZIN:

Het ZIN is het met de NOV eens dat er een noodzaak is voor het uitvoeren van meer en langduriger onderzoek met voldoende patiënten naar het effect van KJD. Het ZIN is tevens van mening dat in dergelijk onderzoek ook het (in)directe effect van KJD op het voorkomen van toekomstige revisieoperaties onderbouwd moet worden. Ook is het ZIN bekend met de uitdagingen van het uitvoeren van langdurige klinisch onderzoek. Het voorstel van de NOV om KJD in een beperkt aantal expertisecentra te vergoeden vanuit de Zvw, waardoor onderzoek naar de interventie kan worden uitgevoerd, is wettelijk niet mogelijk. Het basispakket is niet bedoeld om zorg in onderzoekverband te financieren om duidelijkheid te verkrijgen over de effectiviteit van deze zorg. Het ZIN kan wettelijk namelijk geen zorg toelaten tot de Zvw die niet voldoet aan de SWenP. In het verleden kon het ZIN de minister voor Medische Zorg en Sport adviseren om een bepaalde behandeling voorwaardelijk uit de Zvw te vergoeden. De voorwaarde die hierbij gold was dat er in de periode van voorwaardelijke toelating (VT) gegevens werden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de desbetreffende interventie-indicatie combinatie, waarmee het ZIN aan het einde van het VT-traject een standpunt over de SWenP kon innemen. In 2019 is de VT grotendeels vervangen door de subsidieregeling 'veelbelovende zorg (VEZO)'. Via deze regeling is het mogelijk om een tijdelijke financiering te krijgen voor behandelingen die veelbelovend lijken maar nog niet uit het basispakket kunnen worden vergoed. Voorwaarde bij deze subsidieregeling is ook dat binnen de subsidieperiode onderzoeksgegevens van voldoende kwaliteit worden verzameld over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de nieuwe zorg. Een projectsubsidie wordt voor maximaal 6 jaar verleend. Na afloop van het project volgt binnen 6 maanden een beoordeling van het ZIN of de betreffende zorg tot het basispakket behoort.

Voor toekomstig onderzoek naar KJD willen we partijen dan ook verwijzen naar de subsidieregeling VEZO. We zijn ons er uiterst van bewust dat de maximale subsidieperiode van 6 jaar een belemmerde factor is in het verzamelen van lange termijn gegevens van KJD. Maar we willen partijen aanmoedigen om met elkaar in gesprek te gaan over hoe de lange termijn gegevens van KJD en het effect van KJD op het voorkomen van toekomstige revisieoperaties, indien niet direct, eventueel indirect gemeten zouden kunnen worden (en bijv. welke NI/KRG grenzen hierbij gehanteerd zouden moeten worden). Hierbij is het o.a. ook belangrijk dat er duidelijkheid komt over de exacte claim van KJD.

Met betrekking tot het generaliseren van lange termijn data van een kleine groep patiënten uit een klinische setting o.b.v. overeenkomstige korte termijn data van

een grotere groep patiënten behandeld in de reguliere praktijk, is ZIN onvoldoende overtuigd van de validiteit van deze generalisering. Volgens ZIN zou hier o.a. ook gekeken moeten worden naar patiëntkarakteristieken, om na te gaan of beide groepen vergelijkbaar zijn. Indien dit niet het geval is, dan kan de data niet 1 op 1 gegeneraliseerd worden. Eventueel zou het uitvoeren van subgroep analyses hierbij noodzakelijk zijn.

Advies WAR

Volgens de NOV heeft de wetenschappelijke adviesraad (WAR) van ZIN het literatuuronderzoek doorgenomen en geconcludeerd dat KJD, niet aan de SWenP voldoet, voornamelijk omdat er volgens de WAR onvoldoende gegevens zijn voor het bewijs van survival van de KJD na vijf jaar op basis van de geformuleerde PICOt. Derhalve zou de wetenschappelijke adviesraad voorlopig negatief geoordeeld hebben over kniedistractie

Reactie ZIN:

Het bovenstaande klopt niet. De WAR is het met de negatieve conclusie van ZIN eens, omdat de WAR concludeert dat er op dit moment te weinig goed methodologisch onderzoek is om tot een positieve conclusie over de SWenP van een KJD te kunnen komen. Dit geldt niet alleen voor het behouden van de eigen knie na 5 jaar, maar ook voor de andere uitkomstmaten.

Conclusie standpunt

De conclusie van het standpunt wordt onderschreven door ZN en ReumaZorg Nederland. De NOV stelt dat KJD potentie heeft en dat op basis van onderzoek er sterke aanwijzingen zijn dat KJD een goede behandelmethodologie kan zijn maar dat verdere wetenschappelijke onderbouwing nodig is.

Reactie ZIN:

Onze reactie op de aangedragen punten van partijen maakt duidelijk dat de conclusie van het conceptstandpunt met betrekking tot KJD bij relatief jonge patiënten met end-stage knieartrose niet kan wijzigen. Er is namelijk op dit moment nog onvoldoende goed methodologisch onderzoek uitgevoerd om tot een positief standpunt te kunnen komen. Wij ondersteunen wel de NOV die aangeeft dat KJD veelbelovend is en meer onderzoek noodzakelijk is. Verder hopen wij dat onze reactie op de aangedragen punten enkele handvatten geeft voor toekomstig onderzoek, mogelijk in het kader van een VEZO-traject.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt. De WAR vindt dat er op dit moment te weinig goed methodologisch onderzoek is om tot een positieve conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk van een KJD te kunnen komen.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 - dat KJD bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via de DBC-systematiek. Voor kniedistractie hebben wij geen unieke prestatieomschrijving en zorgactiviteitcode gevonden. Indien een zorgaanbieder een dergelijke code nodig heeft om de prestatie te kunnen factureren, kan de beroepsgroep hiervoor een wijzigingsverzoek indienen bij de NZa. Indien de NZa een dergelijke code aanmaakt, moet deze code een rode aanspraakcode^u toegekend krijgen, gezien het feit dat kniedistractie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

8.2 Zorgverzekeraars

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakket-eisen.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt over KJD bij volwassen personen jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én die een indicatie hebben voor een TKP. Deze behandeling kan niet worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering.

8.3 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten gaan wij ervan uit dat er in Nederland 8.925 tot 10.200 volwassen patiënten, jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose en een indicatie voor een TKP, per jaar in aanmerking komen voor een KJD.^v Om de directe kosten voor een KJD te kunnen berekenen, gaan wij uit van de volgende twee zorgproducten: 131999147, operatie aan knie en/of onderbeen bij een ziekte van botspierstelsel en 131999005, verwijderen van pennen/ schroeven/ metalen platen tijdens een ziekenhuisopname bij een ziekte van botspierstelsel. De gemiddelde kosten van het eerste zorgproduct bedragen in 2019 € 4.440.^w Voor het tweede zorgproduct bedragen de gemiddelde kosten in 2019 € 3.685.^x

Op basis van voorgaande gegevens liggen de kosten naar schatting tussen de € 72,5 miljoen (8.925 patiënten x (€ 4.440 + € 3.685)) en € 82,9 miljoen (10.200 patiënten x (€ 4.440 + € 3.685)) per jaar^y. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met eventuele substitutie-effecten, complicaties en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

^u Een rode aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering niet mogelijk is.

^v www.lroi-rapportage.nl/knee-primary-knee-arthroplasty-demographics-age-category-2010-2018
(Alleen patiënten < 65 jaar (35-40% van 25.500 per jaar) komen in aanmerking voor de KJD).

^w NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 131999147, juni 2020.

^x NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 131999005, juni 2020.

^y De NOV noemt als aantal: 8410 patiënten per jaar en 9000 euro per patiënt = 75.690.000 euro (zie bijlage 7). Dit komt overeen met onze schatting.

8.4 Subsidieregeling Veelbelovende Zorg

Voor zorg die (nog) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk is het mogelijk een aanvraag in te dienen binnen de Subsidieregeling Veelbelovende Zorg (de opvolger van Voorwaardelijke Toelating). Hierbij geldt dat er onderzoek voorgesteld dient te worden waarmee een pakketbeslissing genomen kan worden. Zie hiervoor: www.zorginstituutnederland.nl/subsidieregeling-veelbelovende-zorg

8.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over KJD bij volwassen patiënten <65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP. Indien de toekomstige data daar aanleiding toegeven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.


8.6 Ingangsdatum standpunt

Gebruikelijk is om aan een negatief standpunt geen terugwerkende kracht te verbinden. Als datum van inwerkingtreding van het standpunt wordt in dat geval aangehouden: de datum waarop het standpunt door het Zorginstituut is vastgesteld, te weten 27 oktober 2020.

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het standpunt ondertekend op 27 oktober 2020.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a smaller 'W' and a horizontal line extending to the right.

Sjaak Wijma

9 Referenties

- 1 Kellgren JH, Lawrence JS. Osteoarthritis and disk degeneration in an urban population. *Annals of* 1958; 17: 388-397.
- 2 World Health Organization. *World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life.* Geneva: WHO, 2002.
- 3 Claessens AA, Schouten JS, ea. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? *Ann Rheum Dis* 1990; 49 (10): 771-4.
- 4 Bayliss LE, Culliford D, Monk AP ea. The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. *The Lancet* 2017; 389, 1424-1430.
- 5 NIVEL. Zorgregistraties eerste lijn.
- 6 [www.lroi-rapportage.nl. Geraadpleegd in maart 2020 via: https://www.lroi-rapportage.nl/knee-primary-knee-arthroplasty-demographics-age-category-2010-2018](https://www.lroi-rapportage.nl/geraadpleegd-in-maart-2020)
- 7 Stouthard M, Essink-Bot M, Bonsel G, ea. *Disability weights for diseases in the Netherlands.* Rotterdam: Department of Public Health Erasmus University, 1997.
- 8 WHO. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates: 2000-2015. Geraadpleegd in maart 2020, via: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalDALYmethods_2000_2015.pdf?ua=1
- 9 NHG-Werkgroep Niet-traumatische knieklachten. NHG-standaard Niet-traumatische knieklachten. *Huisarts Wet* 2016; 59 (2):62-6.
- 10 NOV. Richtlijn Artrose in heup of knie. November 2018
- 11 NOV. Richtlijn Totale knieprothese. Oktober 2014
- 12 Intema F, Van Roermond PM, Marijnissen ACA, ea. Tissue structure modification in knee osteoarthritis by use of joint distraction: an open 1-year pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1441-1446.
- 13 NICE. Joint distraction for knee osteoarthritis without alignment correction. Geraadpleegd op februari 2020 via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg529/chapter/1-Recommendations>
- 14 Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, ea. Validation studie of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15 (12): 1833-40.
- 15 Roos EM, Toksvig-Larsen S. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – Validation and comparison to the WOMAC in total knee replacement. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1: 17.
- 16 Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-81.
- 17 Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, ea. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 19 (5), 606-610.
- 18 Escobar ea. Responsiveness and clinically important differences for the WOMAC and SF-36 after total knee replacement. *OsteoArthritis and Cartilage* 2007; 15: 273-280.
- 19 Members PP, Philadelphia Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on selected rehabilitation interventions: overview and methodology. *Physical Therapy* 2001; 81 (10): 1629-40.
- 20 Jansen MP, Van der Weiden GS, Van Roermund PM, ea. Initial tissue repair predicts long-term clinical success of knee joint distraction as treatment for

- knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2018; 26:1604-1608.
- 21 Jansen MP, Besselink NJ, van Heerwaarden RJ, ea. Knee Joint Distraction Compared with High-Tibial Osteotomy and Total Knee Arthroplasty: Two-Year Clinical, Radiographic, and Biochemical Marker Outcomes of Two Randomized Controlled Trials [published online ahead of print, 2019 Feb 13]. *Cartilage* 2019;1947603519828432. doi:10.1177/1947603519828432
 - 22 Van der Woude JT, Wiegant K, Van Roermund PM, ea. Five-Year Follow-up of Knee Joint Distraction: Clinical Benefit and Cartilaginous Tissue Repair in an Open Uncontrolled Prospective Study. *Cartilage*, 2017; 8(3):263-271.
 - 23 National Institute for Health Research. Knee Arthroplasty versus Joint Distraction Study (KARDS) for Osteoarthritis. Geraadpleegd in februari 2020 via <https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/17/122/06> en <http://www.isrctn.com/ISRCTN14879004>
 - 24 NOV. Standpunt van de Nederlandse Orthopaedische vereniging (NOV) over distractietherapie voor de knie. Geraadpleegd in april 2020 via <https://www.orthopeden.org/downloads/799/standpunt-kniedistractie.pdf>

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. Geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuigelijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

Bijlage 2 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de Medline database vanaf de start van de database tot maart 2020. De volgende searchstring is gebruikt: distraction AND ((osteosrthrit* AND knee[tiab]) OR "Osteoarthritis, Knee" [Mesh]) NOT ("Animals" [Mesh] NOT "Humans" [MESH]).

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:

- Systematische review of meta-analyse die voldoet aan de opgestelde PICO;
- Gerandomiseerde studies (voor effect op artrose specifieke klachten, kwaliteit van leven, complicaties en pijn) en cohort studies (effect op behoud van eigen knie en JSW) die voldoen aan de opgestelde PICO.

Criteria die zijn gebruikt voor exclusie van studies zijn:

- Andere taal dan Nederlands of Engels;
- Niet-systematische reviews, indien op basis van het abstract geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten en richtlijnen van andere organisaties over kniedistractie: Pubmed, GIN, NICE, AETNA, CIGNA, AWMF, Dynamed, ANTHEM, ASERNIP-S, EUnetHTA, KCE, NHS Scotland, Regence Group en RIZIV.

In het trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: osteoarthritis, knee AND (knee) joint distraction.

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Tabel 5: Standpunten/richtlijnen andere organisaties

Organisatie	Standpunt/Richtlijn
NICE¹³	<p>Current evidence on the safety and efficacy of joint distraction for knee osteoarthritis without alignment correction is inadequate in quantity and quality. <u>Therefore, this procedure should only be used in the context of research.</u></p> <p>Further research into joint distraction for knee osteoarthritis without alignment correction should include comparative studies against existing forms of management. Studies should record patient selection, joint space measurements in the medium to long term, functional outcomes, quality of life and complications. They should also report the nature and timing of any further surgery on the knee. NICE may update the guidance on publication of further evidence.</p>

Tabel 6: Lopende studies

Studie	Design	Patiënten	Interventie/ Comparator	Eindpunten + FU
Knee ARthroplasty vs Distraction Study (KARDS)²³ Land: Engeland Einde studie: oktober 2024	Multicenter RCT (n=344, randomisatie 1:1, non-inferioriteit design).	Patiënten ≤65 jaar met symptomatische knie-artrose die refractair zijn voor conservatieve behandeling en in aanmerking komen voor een gewrichtsprothese met intacte collaterale ligamenten en zonder standsafwijkingen.	I: Kniedistractie C: Gewrichtsprothese	De primaire uitkomststaat: KOOS pijncomponent bij 12 maanden. Secundaire uitkomstmaten: KOOS, pijn (VAS), Oxford Knee Score en EQ5D-5L bij 24 maanden, functioneren, JSW (radiografisch gemeten), complicaties en kosteneffectiviteit. FU: 2 jaar

Bijlage 4 – Resultaten zoekstrategie

Tabel 7: Geïnccludeerde / geëxcludeerde studies

Publicaties	Inclusie	Exclusie
<i>(Systematische) reviews</i>		
1. Goh EL, Lou WCN ea. The role of joint distraction in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and quantitative analysis. Orthop Res Rev 2019; 11: 79-92.		Studie voldoet niet volledig aan PICOT; P en T komen niet overeen.
2. Palmer JS, Monk AP ea. Surgical interventions for symptomatic mild to moderate knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 7: Cd012128.		Andere patiëntengroep: non-end stage osteoarthritis
3. Takahashi T, Baboolal TG ea. Is knee joint distraction a viable treatment option for knee OA? A literature review and meta-analysis. J Knee Surg 2019; 32: 788-95.		Andere follow-up duur: 1 jaar
4. Piscoer TM, van der Jag OP ea. [Knee joint distraction: a solution for young patients with osteoarthritis of the knee? Ned Tijdschr Geneesk 2016; 160: D866		Geen systematische review
<i>Vergelijkende studies</i>		
5. Jansen MP, Besselink NJ ea. Knee joint distraction compared with high tibial osteotomy and total knee arthroplasty: two-year clinical, radiographic, and biochemical marker outcomes of two randomized controlled trials. Cartilage 2019.	X	
6. Jansen MP, van der Weiden GS ea. Initial tissue repair predicts long-term clinical success of knee joint distraction as treatment for knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2018; 26: 1604-8.	Geen RCT, wel geïnccludeerd vanwege 9-jaars follow-up	
7. Van der Woude JA, Wiegant K, ea. Knee joint distraction compared with total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. Bone Joint J 2017; 99-b: 51-8		Andere follow-up duur: 1 jaar

8. Van der Woude JA, Wiegang K, ea. Knee joint distraction compared with high tibial osteotomy: a randomized controlled trial. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> 2017; 25: 876-86.		Andere controlegroep: high tibial osteotomy
9. Van der Woude JA, Wiegant K, ea. Five-year follow-up of knee joint distraction: clinical benefit and cartilaginous tissue repair in an open uncontrolled prospective study. <i>Cartilage</i> 2017; 8: 263-71.	Geen RCT, wel geïnccludeerd vanwege 5-jaars follow-up	
10. Van der Woude JA, Nair SC, ea. Knee joint distraction compared to total knee arthroplasty for treatment of end stage osteoarthritis: simulating long-term outcomes and cost-effectiveness. <i>PLoS One</i> 2016; 11: e0155524.		Andere vraagstelling: KE Ander design: modelleren
11. Van der Woude JA, Weising PM ea. Prediction of cartilaginous tissue repair after knee joint distraction. <i>Knee</i> 2016; 23: 792-5.		Prospectieve studie met een follow-up van 1 jaar
12. Van der Woude JA, van Heerwaarden RJ, ea. Six weeks of continuous joint distraction appears sufficient for clinical benefit and cartilaginous tissue repair in the treatment of knee osteoarthritis. <i>Knee</i> 2016; 23: 785-91.		Andere vraagstelling: vergelijking van 8 vs 6 weken distractie behandeling (geen RCT)
13. Wiegant K, van Roermund PM, ea. Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> 2013; 21: 1660-7.		Prospectieve studie met een follow-up van 2 jaar
14. Intema F, van Roermund PM, ea. Tissue structure modification in knee osteoarthritis by use of joint distraction: an open 1-year pilot study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011; 70: 1441-6.		Prospectieve studie met een follow-up van 1 jaar
15. Deie M, Ochi M, ea. A new articulated distraction arthroplasty device for treatment of the osteoarthritic knee joint: a preliminary report. <i>Arthroscopy</i> 2007; 23: 833-8.		Case series
16. Jansen MP, Mastbergen SC, van Heerwaarden RJ, ea. Knee joint distraction in regular care for treatment of knee osteoarthritis: A comparison with clinical trial data. <i>PLoS One</i> . 2020;15(1):e0227975. Published 2020 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0227975		Andere vergelijking (KJD in regular care and in clinical studies)

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies

Tabel 8: Kenmerken geïncludeerde studies

Publicatie en type onderzoek en analyse	Patiënten	Interventie (n) en controle (n)	Follow-up en eindpunten	Cruciale uitkomsten: WOMAC/KOOS Behoud eigen knie KvL Complicaties ^z	Belangrijke uitkomsten: Weefselherstel Pijn	Extra info
Jansen et al., 2019. Nederlandse, multicenter RCT, niet geblindeerd.	Knie OA patiënten die volgens de reguliere klinische praktijk in aanmerking komen voor een TKP (persisterende knie pijn, radiologische kenmerken van degeneratie van de knie en falen van conservatieve behandeling). Verdere inclusiecriteria: < 65 jaar; Kellgren Lawrence score >2; intacte kniebanden; normale range van	Interventie: kniedistractie (n=20). Duur 6-7 weken. Controle: totale knieprothese (n=40). Randomisatie 1:2.	FU: 24 maanden Primair: WOMAC (totale score en subschalen). Secundair: KOOS (totale score en subschalen), ICOAP pijn score, VAS, EQ-5D en SF-36 (PCS en MCS component). Alle klinische parameters werden gemeten bij 3,6,12,18 en 24 maanden, behalve de SF-36, deze werd pas na 6 maanden bepaald. Tertiair: verandering in JSW werd ook geëvalueerd op 0, 12 en 24 maanden.	WOMAC totaal: KJD: $\Delta 30,4$ (23,0–37,9) p=0,011 TKP: $\Delta 42,1$ (34,5-49,7) p=0,066 KOOS totaal: KJD: $\Delta 28,7$ (20,4-37,1) TKP: $\Delta 43,3$ (38,7 – 47,9) p=0,002 SF36 PCS KJD: $\Delta 5,3$ (-0,5 tot 11,1) TKP: $\Delta 17,9$ (14,6 – 21,2) p= <0,001 SF36 MCS KJD: $\Delta 0,4$ (-6,0 tot 6,7) TKP: $\Delta -0,6$ (-6,6 tot 5,3)	VAS: KJD: $\Delta -31,9$ (-48,5 tot -15,4) TKP: $\Delta -55,9$ (-64,3 tot -47,6) p=0,016 Minimum JSW: $\Delta 2$ jaar: 0,90 mm (0,22-1,57), p=0,002 Bij 2 jaar: 1,55 (0,30) mm.	

^z Hieronder beschrijven we de resultaten binnen de groepen en niet tussen de groepen. Voor de resultaten tussen de groepen zie figuur 4 t/m 8.

	bewegen (minimaal 120° flexie), normale stabiliteit en BMI <35.		De volgende biomarkers werden ook gemeten: systemische collageen type II biomarkers. Serum en urine samples werden verzameld voor alle patiënten op baseline, 3,6,12,18 en 24 maanden.	p=0,728 Complicaties: KJD: - Pngat infecties, orale antibiotica: 10 ^{aa} - Postoperatieve infectie, i.v. antibiotica: 2 - Postoperatieve foot drop (ankle/foot orthosis): 1 TKP: - Manipulatie knie onder narcose: 5 ^{bb} - Myocard infarct (6 dagen postoperatief, PCI en pacemaker implantatie): 1	
Van der Woude et al., 2016	Knie OA patiënten met een indicatie voor een TKP (persisterende knie pijn, radiologische kenmerken van degeneratie van de knie en falen van conservatieve behandeling). Inclusiecriteria: <60 jaar, VAS pijn	Interventie: kniedistractie (n=20).* Duur 8 weken. Controle: Geen * tijdens de 5 jaar durende FU periode trokken 2 patiënten hun consent terug voor	Follow-up: 5 jaar Primair: WOMAC (totaal score) Secundair: VAS (pijn), en behoud van eigen knie. Uitkomstmaten werden gemeten op baseline, en jaarlijks daarna tot maximaal 5 jaar. Tertiair: verandering in JSW werd geëvalueerd op	WOMAC totaal: Δ5 jaar: 21,1 (8,9 tot 33,3), p=0,002 Behoud eigen knie: Na 5 jaar hadden 15 van de 18 patiënten nog hun eigen knie = 83% KvL: - Complicaties: -	VAS: Δ5 jaar: -27,6 (-13,3 tot -42,0), p<0,001 Minimum JSW: Δ5 jaar: 0,43 mm (0,02 tot 0,84), p=0,040 Bij 5 jaar: 1,6 (0,3) mm.

^{aa} Van de KJD patiënten die 1 of meerder pngat infecties hadden, werd 86% succesvol behandeld met orale antibiotica

^{bb} Manipulatie van de knie was nodig vanwege postoperatieve stijfheid.

<p>≥60 mm, radiografische kenmerken van knieschade en primaire tibiofemorale OA (geen patella-femorale OA).</p>	<p>verdere follow-up, waardoor de analyse is uitgevoerd met 18 patiënten.</p>	<p>baseline en op 1, 2, en 5 jaar. De volgende biomarkers werden ook gemeten: systemische collageen type II biomarkers. Serum en urine samples werden verzameld voor alle patiënten.</p>		
<p>Jansen et al., 2018 <i>Zie boven</i></p> <p>Nederlandse, prospectieve case serie. Zelfde case serie als in de studie van Van der Woude (2016)</p>	<p><i>Zie boven</i></p> <p>Tijdens de 9 jaar durende FU periode trokken 3 patiënten hun consent terug voor verdere follow-up, waardoor de analyse is uitgevoerd met 17 patiënten.</p>	<p><i>Zie boven.</i></p> <p>Follow-up: 9 jaar.</p> <p>Aparte analyses voor KJD survivors (n=8) en KJD failures (n=9).</p> <p>Treatment failure werd gedefinieerd als het ondergaan van een TKP in opvolging van een KJD. Deze patiënten werden niet verder gevolgd.</p>	<p>WOMAC totaal: Survivors: Δ29,9 (16,9 tot 42,9), p=0,001 Failures*: Δ20,5 (-1,8 tot 42,8), p=0,067 *baseline tot laatst gerapporteerde score.</p> <p>Behoud eigen knie: Na 9 jaar hadden 8 van de 17 patiënten nog hun eigen knie = 47%.</p> <p>Tijd tot TKP: 9 patiënten ondergingen een TKP. In deze groep was de gemiddelde tijd tot een TKP 6,4 jaar (3,8 – 9,0 jaar).</p>	<p>VAS: Survivors: Δ-46,8 (-31,6 tot -61,9), p<0,001 Failures: Δ-25,4 (-3,2 tot -47,7), p=0,030.</p> <p>Minimum JSW: Survivors: toename van 0,3 mm (1,9) op baseline naar 1,3 mm (IQR 2,5) bij 7 jaar FU, p=0,017.</p>

KvL: -

Complicaties: -

Andere relevante info:

Studie Jansen et al., 2019: TKP werd uitgevoerd met het Genesis II posterior stabilised system (Smith & Nephew, Warsaw, IN), waarbij gebruik werd gemaakt van GentaPalacos cement (Heraeus, Hanau, Germany). Na TKP vond routine rehabilitatie plaats en kreeg de patiënt tromboseprofylaxe ter preventie van veneuze trombo-embolie. Kniedistractie werd uitgevoerd met een proof-of-concept device die uit 2 dynamische monotubes bestond, die zowel mediaan als lateraal het kniegewricht overbrugden. Elke monotube werd vastgezet met 2 botpennen in zowel de tibia als femur. Tijdens de operatie was de distractie 2 mm en werd dit postoperatief elke dag met 1 mm verlengd tot een distractie van 5 mm was bereikt. Na ontslag uit het ziekenhuis kregen patiënten voor 9 weken heparine. Voor de JSW werd een aluminium step wedge gebruikt als referentie standaard voor lineaire maten en dichtheid. De beelden werden geëvalueerd met KIDA software om de minimale en gemiddelde JSW te meten van de meest aangedane compartimenten van de knie.

Studie Jansen et al., 2018: Kniedistractie werd op de volgende manier uitgevoerd: Twee monotubes werden parallel op de mediane en laterale zijde geplaatst, en overbrugde het kniegewricht. Elke monotube werd gefixeerd met 2 botpennen in zowel de tibia als femur. Pingaten werden zo ver mogelijk van de 'joint line' geplaatst om een toekomstige TKA niet te comprimeren. Tijdens de operatie was de distractie 2 mm en werd dit postoperatief twee keer per dag met 0,5 mm verlengd tot een distractie van 5 mm was bereikt. Patiënten kregen na ontslag uit het ziekenhuis profylactische anticoagulantia en bij pengat huid infecties werden de patiënten behandeld met orale antibiotica. De JSW werd bepaald met behulp van de KIDA software.

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

De Cochrane risk of bias tool is gebruikt om het risico op bias te bepalen van de studie van Jansen et al., 2019.^{cc} Mogelijke antwoorden zijn hoog risico op bias, laag risico op bias of onduidelijk.

Tabel 9: Risico op Bias Jansen et al., 2019

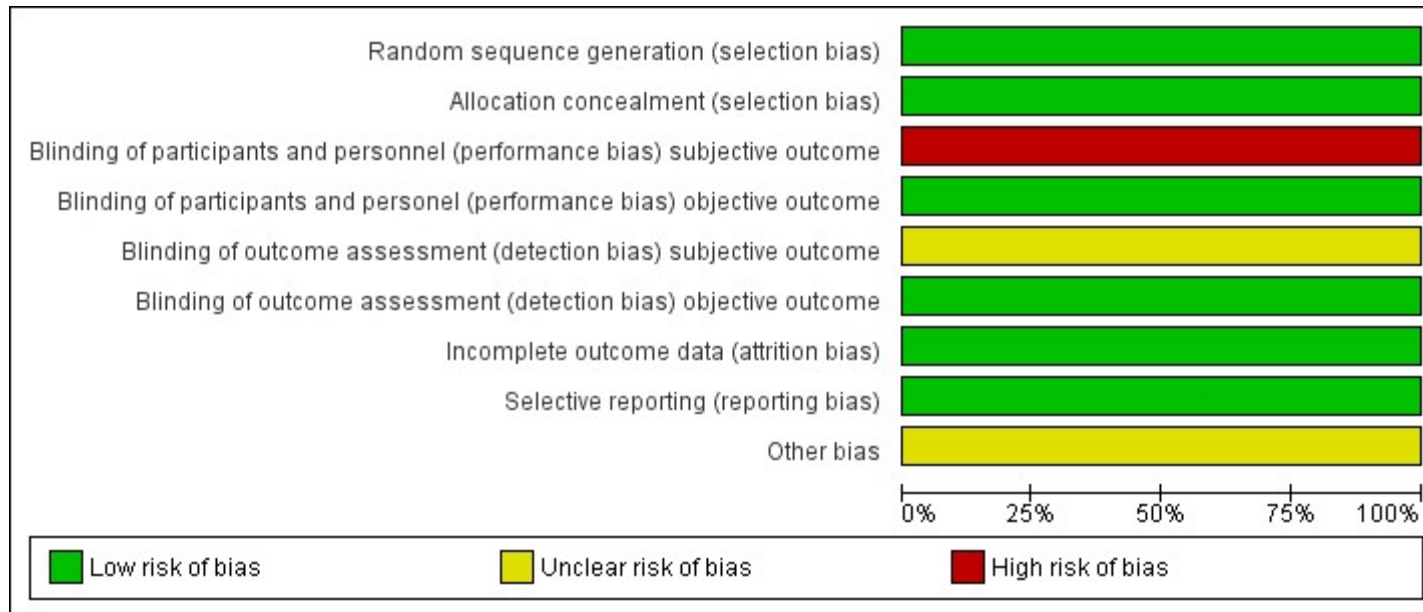
Jansen et al., 2019		
<i>Bias</i>	<i>Oordeel</i>	<i>Toelichting</i>
Random sequence generation (selection bias)	Laag	Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd. Blokrandomisatie werd uitgevoerd met een blok grootte van 6 per instituut. Stratificatie factoren zijn onbekend.
Allocation concealment (selection bias)	Laag	Voor de randomisatie werd gebruik gemaakt van standaard randomisatie software. De toekenning van de interventie/controle behandeling werd bekend gemaakt met behulp van gesealde enveloppen.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Subjectieve uitkomstmaten: Hoog	Zowel behandelaren als patiënten waren niet geblindeerd en waren dus op de hoogte van de gegeven behandeling. Artrose-specifieke klachten (gemeten met WOMAC, KOOS), kwaliteit van leven en pijn zijn (deels) subjectieve uitkomstmaten en daarom kan het gebrek aan blinding effect hebben op de resultaten. Het risico op bias voor deze uitkomstmaten is hoog.
	Objectieve	Behoud van de eigen knie ^{dd} , weefselherstel (JSW) en complicaties ^{ee} zijn harde uitkomstmaten en daarom is

^{cc} Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (update March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

^{dd} Behoud van eigen knie is niet gemeten in de studie van Jansen et al., 2019.

^{ee} Complicaties worden bij deze beoordeling gezien als een objectieve uitkomstmaat, aangezien de complicaties aandoeningen betreffen waarvoor behandeling geïndiceerd is.

	uitkomstmaten: Laag	het niet waarschijnlijk dat het gebrek aan blinding effect heeft op de resultaten. Het risico op bias voor deze uitkomstmaten is laag.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Subjectieve uitkomstmaten: Onduidelijk	Het is onduidelijk of de uitkomstbeoordelaars van de subjectieve uitkomstmaten geblindeerd waren en op de hoogte waren van de gegeven behandeling. Het risico op bias voor deze uitkomstmaten is beoordeeld als onduidelijk.
	Objectieve uitkomstmaten: Laag	Voor de beoordeling van de objectieve uitkomstmaat JSW is beschreven dat alle beelden geanalyseerd werden door een enkele uitkomstbeoordelaar die niet op de hoogte was van de patiënt karakteristieken. Voor de uitkomstmaten behoud eigen knie en complicaties is dit onduidelijk. Doordat dit harde uitkomstmaten zijn, is het niet waarschijnlijk dat het gebrek aan blinding effect heeft op de resultaten. Het risico op bias voor deze uitkomstmaten is laag.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Laag	Lost to follow-up was in beide groepen laag en vergelijkbaar (KJD: 1/20; TKP: 2/40). Het risico op bias is daarom beoordeeld als laag.
Selective reporting (reporting bias)	Laag	Studie komt overeen met gepubliceerd studieprotocol.
Other bias	Onduidelijk	Een van de auteurs is ook co-founder, co-director en shareholder van ArthroSave BV, een bedrijf voor medische hulpmiddelen dat betrokken is bij het op de markt brengen van een gebruiksvriendelijk kniedistractie apparaat. Het risico op bias is daarom beoordeeld als onduidelijk.



Figuur 9: Risico op Bias Jansen et al., 2019.

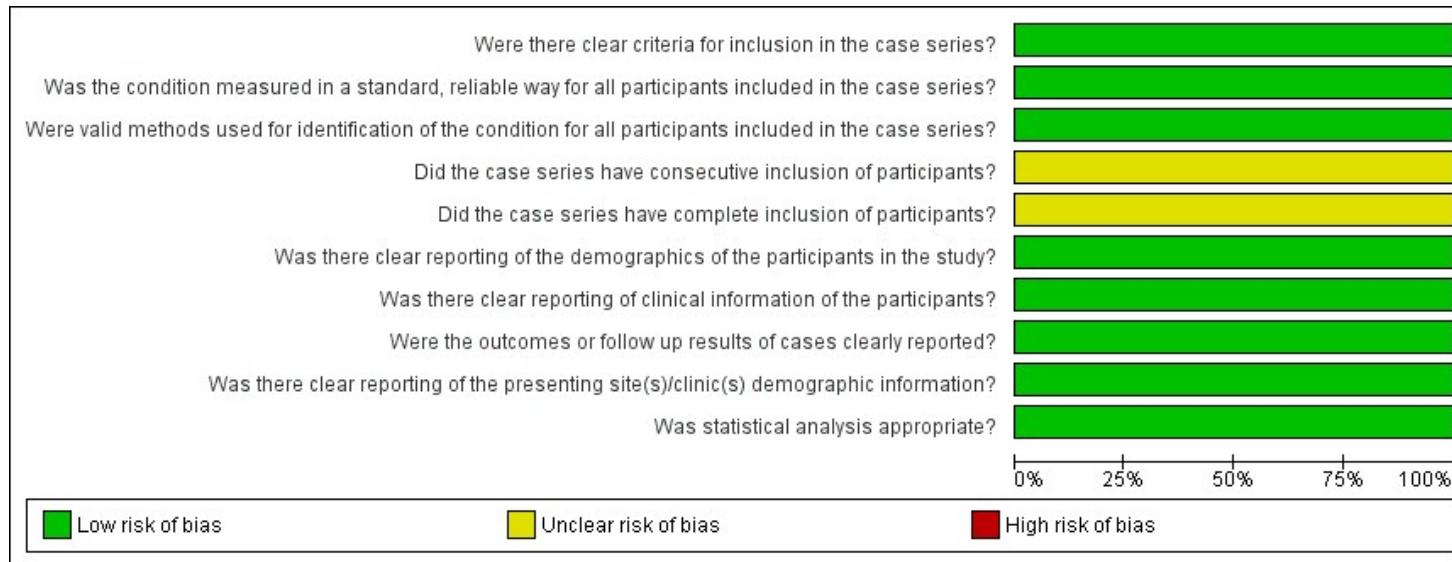
De checklist 'Quality Appraisal Tool for Case Series'^{ff} is gebruikt om het risico op bias te bepalen voor de caseserie van Jansen et al., 2018 en Van der Woude et al., 2017. Mogelijke antwoorden zijn 'ja', 'nee', 'onduidelijk' of 'niet van toepassing'. Hieronder de vragen inclusief (zo nodig met) toelichting.

Tabel 10: Risico op Bias Jansen et al., 2018 en van der Woude et al., 2017.

Jansen et al., 2018 en van der Woude et al., 2017	
Vraag	Toelichting
Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja: de inclusiecriteria worden duidelijk beschreven. Zie tabel achtergrondinformatie studies.
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Ja: voor alle patiënten die geïncludeerd zijn in deze studie werd de deelname beoordeeld door 1 centrum: het UMCU.
Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja: knie OA patiënten met een indicatie voor een TKP. Indicatie voor TKP: persistente knie pijn, radiologische kenmerken van degeneratie van de knie en falen van conservatieve behandeling.
Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Onduidelijk. De opeenvolgende inclusie van patiënten wordt niet beschreven.
Did the case series have complete inclusion of participants?	Onduidelijk. Het is onduidelijk of alle patiënten met de desbetreffende indicatie zijn uitgenodigd voor deelname aan de studie.
Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja

^{ff} The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Case Series. <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>

Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja
Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Ja, uitkomsten over de verschillende jaren worden in verschillende artikelen besproken.
Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja
Was statistical analysis appropriate?	Ja



Figuur 10: Risico op bias Jansen et al., 2018 en Van der Woude et al., 2017.

Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Reactie Nederlands Vereniging voor Orthopedie (NOV)

**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



Reactie op concept standpunt ZvW aangaande kniedistractie (dd 22 juni 2020)

Standpunt NOV

De NOV is van mening dat de behandeling voor end stage knieartrose bij patiënten < 65 jaar middels kniedistractie (KJD) potentie heeft. Op basis van het onderzoek en de behandelresultaten van de afgelopen jaren stellen we dat er sterke aanwijzingen zijn dat KJD een goede behandelmethode kan zijn

Een volgende stap is, deze behandeling te continueren binnen een beperkt aantal centra die voldoen aan nader te bepalen criteria.

Naast de vragen die het ZIN stelt aan de NOV vinden we dat er gekeken dient te worden naar:

- Sociaal maatschappelijke winst bij deze relatief jonge doelgroep (<65). Doordat het merendeel nog actief is op de arbeidsmarkt is participatie (arbeid, sociaal, mantelzorg etc.) een belangrijke uitkomstmaat.
- Uitbreiden van follow up en volume van de KJD groep, zodat langetermijneffecten (zoals gezondheidswinst) in beeld kunnen worden gebracht.
- Wat de kans is dat een revisie van een TKP (á ongeveer 16000€/ingreep) kan worden vermeden middels KJD.

De vragen die het ZIN stelt aan de NOV zijn relevante vragen, echter hebben we juist een groter aantal patiënten en langere follow up nodig om deze vragen goed te kunnen beantwoorden. Zolang KJD niet tot vergoede zorg behoort zal ook de verdere wetenschappelijke onderbouwing uitblijven. Door binnen een gecontroleerde setting deze zorg beschikbaar te stellen kan KJD zich verder bewijzen.

Vragen vanuit het ZIN aan NOV

Vraag 1

- **Kunt u zich vinden in de schatting van 8.925 tot 10.200 volwassen patiënten, jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese, die per jaar in Nederland in aanmerking komen voor KJD? Zo nee, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot uw schatting komt?**

Volgens de laatste LROI-rapportage zijn er in 2018 in totaal 29.790 knieprothesen geplaatst waarvan 25.566 totale knieprotheses. Om tot het aantal te komen onder de 65 jaar is aangenomen dat de helft van de categorie 60-69 jaar onder de 65 jaar is.

<i>Aantal totale knieprotheses</i>	<i>Aantal Knieprotheses</i>
------------------------------------	-----------------------------

**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



Totaal/jaar		25.566	29.790
<50 jaar	1,78 %	455	645
50-59 jaar	14,03 %	3.587	4.668
60-69 jaar (50%)	34,17 %	4.368	5.170
<65 jaar totaal/jaar		8.410	10.483

Vraag 2

- Kunt u zich vinden in een substitutie-effect ten opzichte van TKP van 0%, omdat een KJD-behandeling een TKP niet vervangt, maar alleen uitstelt bij de patiënten doelgroep. Zo nee, kunt u dan een schatting geven hoe groot het substitutie-effect is? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen?

Het substitutie effect is inderdaad nul, want de KJD is een behandeling die uniek is, omdat de patiënt in tegenstelling tot de TKP de eigen knie behoudt. Het grote voordeel van de KJD is uitstel van een TKP en dit klinische effect is uniek. Een TKP op latere leeftijd heeft daarnaast een betere overlevingskans, zie eerdere argumentatie. Dat is belangrijk omdat de volgende stap: een revisieprothese slechtere uitkomsten heeft en gepaard gaat met meer complicaties en hogere kosten. Uitstel van een primaire knieprothese bij een relatief jongere patiënt verbetert dus de overlevingskans van deze knieprothese en vermindert daarmee de noodzaak voor een minder wenselijke revisie prothese. Derhalve is het doel van KJD niet zozeer substitutie van een primaire TKP, maar wel voor revisie TKP.

Vraag 3

- Kunt u een schatting geven hoeveel revisieoperaties (%) worden voorkomen wanneer een KJD behandeling voorafgaande aan een TKP behandeling wordt gegeven bij de patiënten doelgroep? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen?

De veronderstelling van deze vraag is dat KJD wordt uitgevoerd, patiënten vervolgens na een zekere periode een TKP nodig hebben en daarna nog een revisieoperatie. Voor deze veronderstelling is geen empirisch bewijs. De kans op falen van primaire TKP per leeftijdscategorie is wel bekend en daarmee de noodzaak voor een revisie TKP. In het andere document is al beschreven dat een KJD ervoor zorgt dat patiënten op een lagere revisie curve uitkomen, omdat de leeftijd waarop ze hun primaire TKP krijgen hoger ligt en daardoor de kans op een revisie TKP weer lager is. Uiteindelijk is het zeer interessant om deze data prospectief te gaan verzamelen door alle KJD patiënten in een landelijk register te vervolgen en te koppelen aan het Landelijk Register Orthopedische Implantaten (LROI).

Vraag 4

- Kunt u aangeven wat de kosten zijn voor een KJD-behandeling?

Voor de behandeling met de KJD gelden de volgende kostenposten:

**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



- (1) het systeem zelf,
- (2) de poliklinische bezoeken,
- (3) de chirurgische ingreep om het systeem te plaatsen,
- (4) opname in het ziekenhuis van 2-3 dagen en
- (5) verwijdering van het systeem na 6 weken in dagbehandeling in het ziekenhuis[1].

Hieronder wordt een schatting gemaakt van de kosten voor het KJD-traject, maar dit blijft een grove schatting, omdat de NOV en haar leden zich op het standpunt stellen dat de KJD nu niet gedeclareerd kan worden zolang de StWP van dit systeem niet is vastgesteld en derhalve de kosten fictief zijn.

Personeelskosten: Medisch specialisten

Operatie voor plaatsen frame: 30-45 minuten 'bruto snijtijd', ervoor nog anesthesie (algeheel/spinaal). Verwijderen frame (na 6 weken): 15-30 minuten 'bruto snijtijd' met doorbewegen onder narcose (MUA; manipulation under anesthesia).

Kosten: 2,5 uur*€121 ('patientgebonden' uren, specialisten (orthoeped en anesthesist) in loondienst algemeen ziekenhuis) = €303

Kosten operatiekamer, anesthesie, niet med spec personeel.

Kosten: 75 minuten*€21 = €1.575

3 opnamedagen voor plaatsen frame (en uitdraaien tot 5 mm):

Kosten: 3 * 496 (algemeen, gewogen voor UMC/algemeen zkh) = €1.488

1 dagopname na 6 weken om frame te verwijderen.

Kosten: (zonder kosten med spec of verrichtingen; zit in operatiekosten, zie boven)

Kosten: €288

6 polibezoeken peri-/postoperatief (1-2 gedurende de behandeling, 6 weken na verwijderen frame, 1x daarna voor controle, extra bezoeken voor behandeling eventuele infecties)

Kosten: 6* €95 (gewogen gem UMC/alg.) = €570

2 (extra) rontgenfoto's voor controle plaatsing frame en evalueren effectiviteit.

Kosten: 2*€85 = €170

Opslagpercentage overhead en huisvesting voor personele en gebruikskosten, totaal 44%

Kosten: = €1.927

Personeelskosten: Overig

Zie kostenraming hierboven

Materiele kosten: Geneesmiddelen

NVT, eventueel via regulier zorg.

Materiele kosten: Bloed

NVT (materiaalkosten operatie. zie bovenstaande kostenraming)

**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



Materiele kosten: Kunst- en hulpmiddelen, implantaten
Kniedistractor: ArthroSave biedt een leeninstrument 'KneeReviver' voor €2.200
incl. botpennen en een KneeReviver tool-set; transport kosten €300.
Kosten: €2.500

Totale kosten: €8.819. Afgerond komen we op een kosten inschatting van €9.000 per behandeling.

Introductie

De centrale vraag die Zorginstituut Nederland (ZiN) zich in het concept standpunt ZvW aangaande kniedistractie (dd 22 juni 2020) stelt, is of kniedistractie (KJD) bij volwassen patiënten (jonger dan 65 jaar) met end-stage knieartrose en een indicatie voor een totale knieprothese (TKP) voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (StWP).

ZiN heeft daartoe een PICot (Patient Intervention Comparison Outcome Time study design) opgesteld, waarin KJD wordt vergeleken met een TKP. Daarbij is naar analogie van de TKP een klinische relevantie grens opgesteld voor KJD, te weten een survival van >90% na 5 jaar, >50% na 10 jaar en een gemiddelde tijd tot een TKP van 8 jaar.

De wetenschappelijke adviesraad (WAR) van ZiN heeft het literatuuronderzoek van ZiN doorgenomen en geconcludeerd dat KJD, niet aan de StWP voldoet (voornamelijk omdat er volgens de WAR onvoldoende gegevens zijn voor het bewijs van survival van de KJD na vijf jaar op basis van de geformuleerde PICot) en derhalve heeft de wetenschappelijke adviesraad voorlopig negatief geoordeeld over kniedistractie.

Het is nu aan de beroeps- en patiëntenverenigingen om op het negatieve WAR-advies te reageren en in dit kader dient deze notitie gezien te worden.

Vanuit het UMC Utrecht van waaruit veel expertise op het gebied van de KJD is ontwikkeld en waar deze technologie in klinisch onderzoek is onderzocht, is inhoudelijke input geleverd aan de NOV.

We redeneren vanuit de gedachte dat de KJD in de eerste plaats een innovatieve technologie is die het patiëntenbelang dient.

Meerwaarde van KJD in behandeling van knieartrose

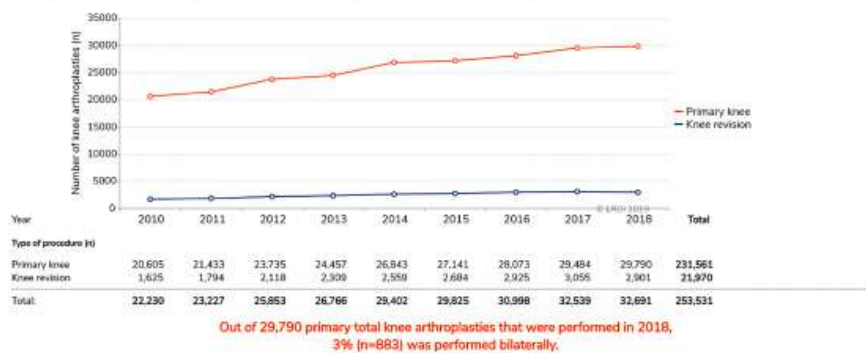
Alle geplaatste TKP in het Nederland worden bijgehouden in het Landelijk Register Orthopedische Implantaten (LROI). Jaarlijks worden de data daarvan gepubliceerd (zie www.lroi.nl)¹. In figuur 1 is duidelijk zichtbaar dat het aantal primaire TKP jaarlijks toeneemt in de afgelopen 10 jaar. Tevens neemt het aantal revisies na TKP toe. In totaal worden er nu jaarlijks ongeveer 30.000 primaire TKP en 3.000 revisie TKP geplaatst in Nederland.

**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



Type of procedures 2010-2018

FIGURE NUMBER OF PRIMARY KNEE ARTHROPLASTIES AND KNEE REVISION ARTHROPLASTIES REGISTERED IN THE LROI IN THE NETHERLANDS IN 2010-2018.



Figuur 1: LROI jaarrapportage 2019. Aantal geplaatste primaire en revisie TKP 2010-2018 in Nederland (www.lroi.nl)

De voorspelling is dat dit aantal fors gaat toenemen de komende 10-20 jaar. Het gevolg van deze stijging is dat ook de kosten de komende jaren zeer fors zullen gaan toenemen. Er zijn al meerdere wetenschappelijk publicaties verschenen, die dit onderwerp behandelen, zoals "The epidemiology of failure in total knee arthroplasty - avoiding your next revision"² en "Projected estimates made for the United States show that by 2030 the demand for primary TKA will grow by 673% and for revision TKA by 601% from the level in 2005. It highlights the economic burden of arthroplasty in the future as a real and unaddressed problem."³

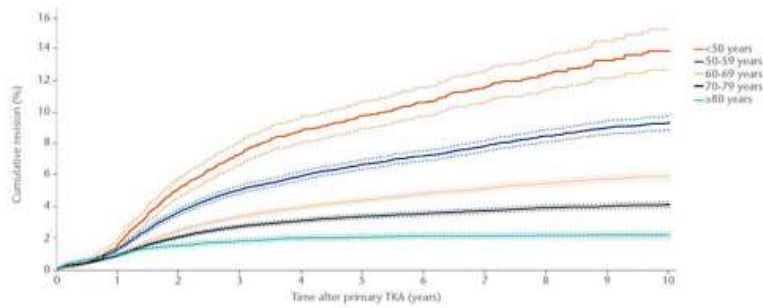
De vraag kan gesteld worden: maar wie krijgen nu die dure en ingrijpende revisies? In de meest recente LROI-publicaties blijkt dat dit de relatief "jonge" patiënten betreft¹. In figuur 2 is herleidbaar dat het risico op een revisie van de primaire TKP afhangt van de leeftijd van de patiënt ten tijde van de plaatsing van de primaire TKP¹. Kort gezegd, hoe jonger de patiënt, hoe hoger de kans op een revisie. Om het aantal revisies te verkleinen zouden we als behandelaars de patiënt naar een lagere curve willen verplaatsen ('flatten the curve').

De Nederlandse data komen overeen met het Engelse implantaten register, hetgeen onder andere terug te lezen is in een Lancet publicatie uit 2017⁴.

**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



FIGURE CUMULATIVE REVISION PERCENTAGE OF TOTAL KNEE ARTHROPLASTIES BY AGE CATEGORY IN THE NETHERLANDS IN 2007-2018 (N=241,019).



Age (years)	Number (n)	Cumulative 10-year revision percentage Competing Risk ¹ (95% CI)	Kaplan Meier (95% CI)
<50	8,898	13.9 (12.7-15.3)	14.2 (12.8-15.5)
50-59	35,438	9.4 (8.9-9.8)	9.5 (9.1-10.0)
60-69	84,929	6.0 (5.8-6.2)	6.2 (5.9-6.4)
70-79	85,006	4.2 (4.0-4.4)	4.4 (4.2-4.6)
≥80	29,749	2.2 (2.1-2.4)	2.4 (2.2-2.6)

¹ The cumulative revision percentage using the competing risk method is shown in the figure.
Please note: Dotted lines represent the upper and lower limits of the 95% confidence interval.
TKA: total knee arthroplasty; CI: confidence interval.

© LROI 2019

Figuur 2: Revisiepercentage TKP per leeftijdscategorie (bron www.LROI.nl)

Bij patiënten onder de 50 jaar is het revisiepercentage na 5 jaar ongeveer 9% en na 10 jaar 13,9%. Voor de groep van 50-59 jaar zijn deze percentages gezakt naar respectievelijk 6,5% en 9,4%.

Het doel van KJD is nu om de primaire TKP bij de relatief jonge patiënt uit te stellen, waardoor patiënten ouder zijn bij de plaatsing van de primaire TKP en daardoor terecht komen op een lagere curve op figuur 2 met een lager revisiepercentage.

Waarom voldoet KJD wel aan de gestelde succes criteria van de ZiN?

Wij erkennen, zoals het ZiN stelt, dat de lange follow-up (5 jaar en langer) met een grote patiëntengroep ontbreekt: er is nu een kleine groep patiënten (n=20) die langdurig zijn gevolgd. ZiN refereert hieraan op pagina 28 van het conceptrapport.

"Het effect van een KJD-behandeling op het behouden van de eigen knie bij volwassen patiënten <65 jaar met end stage knieartrose én een indicatie voor een TKP is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit, zie tabel 4). 5 en 9 jaar na een KJD-behandeling onderging resp. 17% en 53% (3 en 9 patiënten) een TKP, terwijl resp. 83% en 47% de eigen knie behield. Na 9 jaar follow up was de gemiddelde tijd totdat patiënten na een KJD-behandeling een knieprothese ondergingen 6,4 jaar. Deze resultaten zijn iets lager en ongunstiger dan de opgestelde klinische relevantie grenzen, waarbij ervan uit wordt gegaan dat na 5 jaar 90% en na 10 jaar 50% van de patiënten nog geen TKP heeft ondergaan."

Wij zijn echter van mening dat ZiN bij de vaststelling van de cijfers een cruciale rekenfout heeft gemaakt. Er wordt namelijk door ZiN gesteld: "Na 9 jaar follow-up was de gemiddelde tijd

Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020



totdat patiënten na een KJD-behandeling een knieprothese ondergingen 6,4 jaar.” De tijd van 6,4 jaar is enkel gebaseerd op de patiënten die een TKP hebben gekregen, zonder de patiënten mee te nemen die nog geen TKP hadden gekregen (zie figuur 3). Het juiste gemiddelde kan uiteraard niet worden bepaald, want we weten immers niet hoelang het bij de overige patiënten nog gaat duren alvorens er een knieprothese geplaatst moet worden.

Het gemiddelde van 6,4 jaar is in ieder geval niet juist.

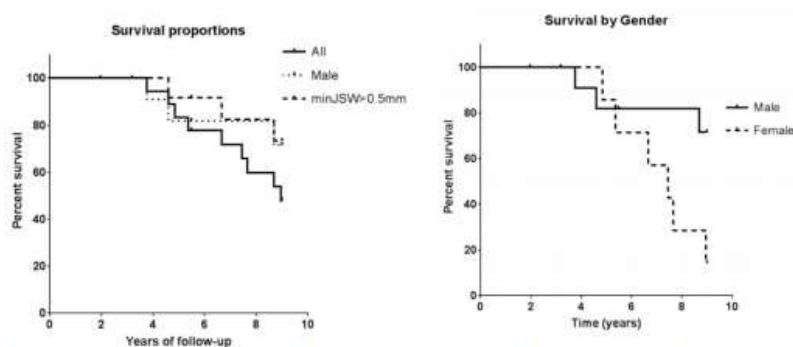
We kunnen mogelijke cijfers wel theoretisch doorrekenen en zo een gemiddelde tijd tot plaatsen TKP bepalen.

Optie 1:

Stel dat de overige patiënten na 10 jaar alsnog een TKP krijgen, dan komt de gemiddelde tijd tot plaatsen TKP uit op 8,3 jaar. Dit is de meest ongunstige en onwaarschijnlijke situatie (want dan zouden alle patiënten die op 9 jaar nog geen TKP hebben gekregen dit allemaal wel in jaar 10 moeten krijgen) en ligt al boven de 8 jaar die als ondergrens is gesteld door ZiN (zie pagina 28 van het rapport).

Optie 2:

Stel dat de overige patiënten na 12 jaar alsnog een TKP krijgen, dan komt de gemiddelde tijd tot plaatsen TKP uit op 9,5 jaar. Dit situatie benadert waarschijnlijk al meer de werkelijkheid, alhoewel we tot op heden nog niet weten wanneer alle patiënten een TKP hebben gekregen/zullen krijgen.



Figuur 3: Survival Curves van KJD in de studie van Jansen et al.⁶ Links de algehele survival met specificatie voor mannen en rechts apart voor mannen en vrouwen.

Beperkingen bij klinische studies bij chirurgische behandelingen in de orthopedie

Een belangrijke overweging is ook dat het bij chirurgische behandelingen traditioneel lastig is om grote patiëntengroepen te includeren in klinische studies, zoals bijvoorbeeld wel vaak bij studies met medicijnen gebeurt. Dat heeft onder andere te maken met de prijs, intensiteit en follow-up periode van de te onderzoeken behandeling.

Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020



De huidige studies naar KJD zijn verricht met ondersteuning van onder andere ReumaNederland (RN) en eigen bijdrages van de ziekenhuizen waar KJD plaatsvond.

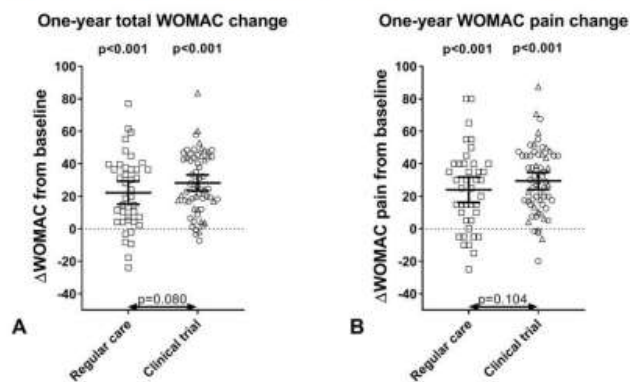
Er zit echter een bovengrens aan de aantallen patiënten die behandeld kunnen worden in studieverband zonder ondersteuning van vergoede zorg.

Verder kost het genereren van lange termijn data van grote groepen patiënten zeer veel tijd. Met de studies van Jansen et al.^{5,6} zijn er belangrijke stappen gemaakt. Op dit moment is er een grote vraag van patiënten naar kniedistractie – zoals gesteld, hebben zich bijvoorbeeld naar de afdeling orthopedie van het UMC Utrecht al meer dan 1000 patiënten laten verwijzen met het verzoek om kniedistractie- en gezien de grote toename van primaire TKP is het maar zeer de vraag of we het ons kunnen veroorloven om nog eerst jaren nieuwe onderzoeksdata af te wachten.

Lange termijn studies met looptijd van 10 jaar moeilijk te realiseren zonder vergoeding

Eenzelfde uitdaging geldt voor een nieuwe TKP die op de markt komt. Daarvoor is het ook bijna niet mogelijk om een grote groep patiënten te vervolgen voor 10 jaar of langer zonder vergoeding. De NOV hanteert daarom de normen van de ODEP (Orthopaedic Data Evaluation Panel; www.odep.org.uk) in deze. De TKP met een goede langdurige survival krijgen een bepaalde ODEP-rating. Om een nieuwe TKP een eerlijke kans te geven wordt gekeken of de nieuwe TKP dezelfde survivalcurve vertoont op de korte termijn. Als dat zo is, wordt er aangenomen dat de langdurige resultaten ook eenzelfde curve volgen. Uiteraard worden deze TKP-ingrepen nauwkeurig gevolgd middels het LROI van de NOV.

In analogie hierop zijn er voor KJD inmiddels data van een grotere groep patiënten (n = 102), echter met een korte follow-up. Deze laten dezelfde klinische resultaten zien als de kleine groep patiënten in de studie van Jansen et al.⁶ met een langere follow-up (figuur 4).⁵



**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



Figuur 4 Klinische resultaten van KJD voor patiënten in klinische studies (met langdurige FU) versus reguliere zorg. Beide patiëntengroepen laten vergelijkbare resultaten zien, en significante verbetering tov baseline.⁵

KJD op eigen merites beoordelen en niet naar analogie van TKP

Op basis van deze data stellen wij dat er een grotere groep patiënten met KJD is behandeld, echter de follow-up periode is nog beperkt. Deze grote groep patiënten laat vergelijkbare resultaten zien met de kleine groep uit de eerdere studie die een lange follow up heeft. Van deze laatste groep wordt in het rapport van ZIN gesteld dat ze bijna voldoen aan de gestelde criteria. Echter, ZIN lijkt een onjuiste conclusie te trekken over de duur van de gewonnen uitstelperiode voor de knieprothese, zoals hierboven toegelicht.

Onzes inziens is de directe 1 op 1 vergelijking met een TKP niet zo relevant en zeker niet wat betreft de PICOt eis voor survival met de KJD, die opgesteld is op basis van de werkzaamheid van de TKP*

Op basis van de huidige data denken wij te concluderen dat het gemiddelde uitstel van een TKP in ieder geval 10 jaar bedraagt. Bij de inclusie van alleen mannen zal die 10 jaar gemakkelijk worden gehaald. Bij vrouwen lijkt dit discutabel en ligt het eerder in de orde grootte van 6-7 jaar (figuur 3). Volgens ons is de uitstel van 6-7 jaar nog altijd de moeite waard, gegeven de veel betere survival van TKP op oudere leeftijd. Dat zijn de cruciale jaren waar juist uitstel van groot belang is.

Om welke patiënten aantallen gaat het uiteindelijk bij de KJD?

In figuur 5 staat getoond wat de leeftijd is van de Nederlandse patiënten ten tijde van het plaatsen van de primaire TKP. In 2018 was in totaal 15,81% van de patiënten die een primaire TKP hebben ondergaan jonger dan 60 jaar, hetgeen overeenkomt met 4.041 patiënten (figuur 5). Een deel van deze patiënten heeft een contra-indicatie voor KJD (bijvoorbeeld reumatoïde artritis) waardoor dit aantal niet volledig overeenkomt met het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor KJD.

* Deze methodologie is alleen al daarom discutabel, omdat de TKP een lichaamsvreemde ingreep is en de KJD een lichaamseigen - bij de KJD blijft de knie van de patiënt immers behouden.

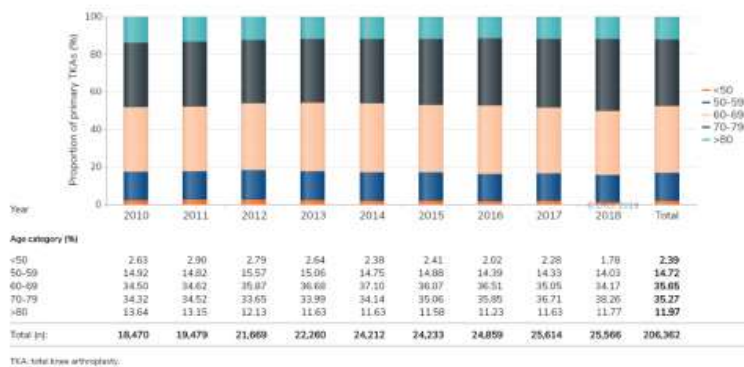
**Reactie NOV op Zorginstituut scoping PICOT kniedistractie bij end-stage knieartrose SvWP
Den Bosch 12 augustus 2020**



Dutch Arthroplasty Register (LROI) © 2019

Age category 2010-2018

FIGURE TREND (PROPORTION [%] PER YEAR) IN AGE CATEGORY IN PRIMARY TOTAL KNEE ARTHROPLASTIES IN THE NETHERLANDS IN 2010-2018.



Figuur 5 geplaatste TKP met verdeling naar leeftijd (bron: www.lroi.nl)

Voorstel

Uiteindelijk wil de NOV de zorg vergoed zien worden in een beperkt aantal expertisecentra, zodat follow up van patiënten na KJD kan plaatsvinden en ook een toenemend aantal patiënten deze behandeling kan ondergaan.

Dit om de kwaliteit te waarborgen, het aantal patiënten in deze fase nog beperkt te houden, en een goede follow-up te verkrijgen.

Literatuur:

- <https://www.lroi-rapportage.nl/media/pdf/PDF%20Online%20LROI%20annual%20report%202019.pdf>
- Khan M et al. Bone Joint J 2016;98-B(1 Suppl A):105-12.
- Pavel et al. Bone Joint J 2015;97-B:1076-1081.
- Bayliss et al. Lancet 2017;389:1424-30.
- Jansen et al. PLoS One 2020 Jan 22;15(1):e0227975. doi: 10.1371/journal.pone.0227975.
- Jansen MP et al. Initial tissue repair predicts long-term clinical success of knee joint distraction as treatment for knee osteoarthritis. Osteoarthritis&Cartilage. 2018;26(12):1604-1608.

Reactie Nederlands Vereniging voor Reumatologie (NVR)



Janet Wesseling | NVR <j.wesseling@nvr.nl>

Sicking, mw. L.

28-07-2020

FW: Conceptstandpunt Kniedistractie

 U hebt dit bericht beantwoord op 28-07-2020 15:49.

Verzonden: woensdag 22 juli 2020 08:53

Aan: Welten, mw. D.C.

Onderwerp: RE: Conceptstandpunt Kniedistractie

Geachte mevrouw Welten,

Het conceptstandpunt kniedistractie is voorgelegd binnen de NVR werkgroep artrose. De werkgroep geeft aan dat de gestelde vragen en het onderwerp buiten de expertise van de reumatoloog vallen. De gekozen PICOT en uitkomstmaten lijken correct, maar verder is er geen feedback vanuit de NVR.

Met vriendelijke groet,

Dr. Myrthe van Vilsteren



Senior beleidsmedewerker NVR | Bezoekadres: Domus Medica | Mercatorlaan 1200 | 3528 BL Utrecht
Postadres: Postbus 20071 | 3502 LB Utrecht | Telefoonnummer: 088-2823818 | aanwezig ma t/m do

Reactie Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)



Welten, mw. D.C.

Sicking, mw. L.; Hurkmans, mw.E.J. ▾

FW: Conceptstandpunt Kniedistractie

Van: NHG-Kenniscentrum <kenniscentrum@nhg.org>

Verzonden: donderdag 2 juli 2020 14:55

Aan: Welten, mw. D.C. <DWelten@zinl.nl>

Onderwerp: FW: Conceptstandpunt Kniedistractie

Goedemiddag mevrouw Welten,

Hartelijk dank voor uw bericht.

Wij hebben uw verzoek intern voorgelegd, collega Ton Kuijpers geeft de volgende reactie.

Het rapport ziet er gedegen uit maar het NHG zal verder geen commentaar hebben gezien de beperkte relevantie voor de huisarts.

Hopend u zo voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Madeleine Zwezerijnen,

Programmamedewerker NHG-Kenniscentrum

Aanwezig: ma, di, do

T: 088 506 5738



Reactie ReumaZorg Nederland (RZN)



voorzitter@reumazorgnederland.nl

Welten, mw. D.C.; Sicking, mw. L.; Patricia Pennings ▾



do 0!

Reactie ReumaZorg Nederland (RZN) consultatieronde Conceptstandpunt Kniedistractie

 U hebt dit bericht doorgestuurd op 09-07-2020 09:17.



2019058145 - Standpunt Kniedistractie bij patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knie-artrose - 25 (aanvullingen RZN).DOCX
830 KB

Goedemorgen mevrouw Welten en mevrouw Sicking,

Dank u voor de toezending van uw vraag betreffende de consultatie van het conceptstandpunt Kniedistractie bij patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose en een indicatie voor een totale knieprothese.

Als landelijke patiëntenorganisatie Nationale Vereniging ReumaZorg Nederland (RZN) vinden wij het jammer, dat wij pas in dit late stadium betrokken worden.

Dat gezegd hebbende, ontvangt u in de bijlage onze opmerkingen op het conceptstandpunt Kniedistractie bij patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose en een indicatie voor een totale knieprothese.

Hierbij nog enkele opmerkingen onzerzijds:

Het is een helder rapport. We kunnen de conclusie van het Zorginstituut Nederland onderschrijven: KJD bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een TKP voldoet niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De interventie bij de betreffende indicatie behoort niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

We hebben wel het idee dat knie-distractie een veelbelovende techniek is, maar er is simpelweg nog veel meer onderzoek nodig. Dit staat ook in het rapport beschreven. De vraag is, wie dit vervolgonderzoek zal initiëren.

Ook vragen we ons af hoe een knie-distractie zich verhoudt tot het plaatsen van een gedeeltelijke prothese. In het rapport is alleen een vergelijking gemaakt tussen een knie-distractie en een totale knieprothese (TKP). Gelukkig dat een gedeeltelijke knieprothese wel wordt meegenomen in het onderzoek, dat er momenteel in Engeland wordt uitgevoerd. Helaas is dit nog een lopend onderzoek dat nu nog niet meegenomen kon worden in de analyse voor dit rapport.

Verder verzoeken wij u om de Nationale Vereniging ReumaZorg Nederland (RZN) te noemen in het eindrapport als partij aan wie het conceptrapport ter consultatie is voorgelegd.

Met vriendelijke groet,
Gerardine Willemsen

Reactie ReumaNederland

Beschermvrouwe
Prinses Beatrix



dr. Jan van Breemenstraat 4
1056 AB Amsterdam
Postbus 59091
1040 KB Amsterdam

t 020 • 589 64 64

info@reumanederland.nl
www.reumanederland.nl

KvK 40408531
IBAN NL86 RABO 0123 0400 00

Zorginstituut Nederland
T.a.v. Dr. Ir. D.C. Welten
Willem Dudokhof 1
1112 ZA DIEMEN

Datum:	24 juli 2020	Contactpersoon:	Heidi van Vugt
Ons kenmerk:	NL20009	E-mail:	h.vanvugt@reumanederland.nl
Onderwerp:	Reactie conceptstandpunt knie-distractie ZIN		

Geachte mevrouw Welten,

Hartelijk dank voor het mogen ontvangen van het conceptstandpunt "knie-distractie bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose en een indicatie voor een totale knieprothese". U heeft dit conceptstandpunt aan ReumaNederland voorgelegd voor een reactie op uw vragen.

1. Worden in de concept beoordeling relevante studies en/of literatuur gemist?

Hieronder geven we een inhoudelijke reactie op basis van ingewonnen informatie en/of de literatuur op het conceptstandpunt.

De keuze voor de klinische relevantiegrens voor het behoud van de eigen knie (Tabel 2: blz 18) na 5 jaar is op >90% gesteld (en voor 10 jaar op 50%). Voor veel chirurgische behandelingen is algemeen geaccepteerd dat daarvan bij ongeveer 10% van de patiënten de behandeling niet succesvol is. Het criterium van 90% succes op 5 jaar ligt daarmee erg hoog. Het is te overwegen dit naar 80 (of 85%) bij te stellen. Een onderbouwing van deze grens is inherent, deels subjectief en het effect van de duur van het behoud van de eigen knie op uiteindelijk lange termijnuitkomsten (met name revisie-operaties), in vergelijking met de huidige standaardbehandeling, bepaalt de uiteindelijke waarde. Een inschatting van dit effect op basis van een simulatie gebruikmakend van alle relevante gegevens lijkt hier dan ook aangewezen.

Voor de 'belangrijke' uitkomstmaten JSW lijkt een verbetering van >5 mm na 5 jaar ons eveneens aan de hoge kant. De studie van Van der Woude (2017 Cartilage) heeft laten zien dat na 5 jaar er nog steeds een winst is in JSW ten opzichte van de natuurlijke progressie, maar geen verbetering van 0,5 mm t.o.v. de uitgangssituatie (+0,43 mm minimale JSW en +0,26 mm gemiddelde JSW van het *most affected compartment*). De conclusie is dan ook: "*an initial boost of cartilaginous tissue repair that provides a long-term tissue structure benefit as compared to natural progression.*" Ondanks dat het weefsel het degeneratieve proces na de eerste twee jaar weer begint over te nemen, blijft de initiële winst in kraakbeendikte behouden ten opzichte van de natuurlijke progressie. Wellicht is hier een klinische relevantie grens van 0,3 mm minimale JSW realistischer. Op dit moment zijn er geen andere

behandelingen die kraakbeendikte toename laten zien en daarom is elke toename 'winst'.

Verder vragen we ons af of de klinische relevantiegrens voor ernstige complicaties in vergelijking met een eerste TKP een RR <0,75 zou moeten hebben. De complicaties die het betreft hebben over het algemeen geen lange termijneffecten, het behoud van de eigen knie met een relevante winst voor KJD in het voorkomen van ernstige complicaties bij de revisie-operatie van de knieprothese wegen hier waarschijnlijk (ruimschoots) tegenop wat betreft de kwaliteit van leven van de patiënten over deze periode. Dus een RR van 1,0 zou hier meer op zijn plaats zijn.

Op blz. 28 wordt aangegeven dat "Na 9 jaar follow-up is de gemiddelde tijd totdat patiënten na een KJD-behandeling een knieprothese ondergingen 6,4 jaar." De tijd van 6,4 jaar is gebaseerd op de patiënten die een TKP hebben gekregen, zonder de patiënten mee te nemen die nog geen TKP hebben gekregen. Het juiste gemiddelde kan moeilijk worden bepaald, want we weten immers niet hoelang het bij de overige patiënten nog gaat duren alvorens er een knieprothese geplaatst moet worden.

Op blz. 29 wordt gesproken over de resultaten van de 'belangrijke uitkomstmaten' deze zijn verder niet uitgewerkt. Wij zijn geïnteresseerd in welke dat zijn.

2. Kunt u zich vinden in de schatting van 8.925 tot 10.200 volwassen patiënten, jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én een indicatie voor een totale knieprothese, die per jaar in Nederland in aanmerking komen voor KJD? Zo nee, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot uw schatting komt?

Dit betreft inderdaad de totale populatie patiënten jonger dan 65 jaar die nu een knieprothese krijgt. Wij veronderstellen dat niet al deze patiënten in gedeelde besluitvorming met de orthopeed kiezen voor een KJD door alternatieven (bijv. hemi-knieprothese) en persoonlijke voorkeur. Voor patiënten kan bijvoorbeeld de persoonlijke thuis/werksituatie het dragen en onderhouden van een externe fixateur voor de periode van 6-7 weken niet mogelijk zijn. Ook zien we de steeds betere resultaten van de halve knieprothese (UKP). Daarnaast zijn er nog steeds verdere ontwikkelingen op het gebied van de 'injectables' zoals PRP en HA, etc. Ook deze alternatieven zijn veelbelovend om in de toekomst voor een deel een prothese uit te stellen. Wij vermoeden dat in de eerste jaren 10-25% van de huidige patiënten jonger dan 65 jaar die in aanmerking voor een prothese komen ook daadwerkelijk de kniedistractie zullen ondergaan. Of dit aantal gaat groeien in de jaren daarna zal afhangen zijn van de uiteindelijke lange termijn 'benefit-risk' verhouding van de behandeling.

3. Kunt u zich vinden in een substitutie-effect ten opzichte van TKP van 0% omdat een KJD behandeling een TKP niet vervangt maar alleen uitstelt bij de patiënten doelgroep. Zo nee, kunt u dan een schatting geven hoe groot het substitutie-effect is? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen?

Het is ons inziens correct om te veronderstellen dat het overgrote deel van de KJD patiënten uiteindelijk een TKP zal krijgen. Mogelijk dat een klein deel (10-25%) nooit meer een prothese zal krijgen gezien de 10 jaar vrije 'survival' van KJD van ongeveer 50% zoals wij hebben begrepen. Uiteraard is er wel de substitutie met de revisie-operatie van een TKP, deze zal in een significant aantal gevallen niet meer noodzakelijk zijn.

4. Kunt u een schatting geven hoeveel revisieoperaties (%) worden voorkomen wanneer een KJD behandeling voorafgaande aan een TKP behandeling wordt gegeven bij de patiënten doelgroep? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen?

Een dergelijke schatting is op dit moment alleen te onderbouwen met een goede simulatiestudie waarin alle relevante (literatuur)gegevens over de overleving tot revisie van prothese van (totale) knieprothesen en van KJD in meegenomen worden. De enige studie die hiernaar gekeken heeft met een dergelijke aanpak is uit 2016 (Van der Woude et al.). Op basis hiervan lijkt het dat in 9%-15% (afhankelijk van leeftijd) een revisieoperatie werd voorkomen (met een significant kostenvoordeel door de relatief hoge kosten van deze behandeling), echter inmiddels zijn er meer follow-up data om deze schatting te verbeteren.

5. Kunt u aangeven wat de kosten zijn voor een KJD behandeling?

Wij hebben geen goed beeld van de kosten van KJD, TKP en revisie-operaties. Het gegeven dat ook zelfstandige klinieken interesse hebben in de KJD behandeling doet vermoeden dat de kosten van KJD in combinatie met de toenmalige gebruikte vergoeding, zoals in het voorlopige oordeel beschreven (rond de 8.000 Euro), voldoende ruimte biedt.

Mocht u hierover nog vragen hebben dan horen wij graag opnieuw van u.

Met vriendelijke groet,



Drs. Corné Baatenburg de Jong
Adjunct Directeur (Bedrijfsvoering & Fondsenwerving)

Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN)



Henk Willem Otten <H.Otten@zn.nl>

RE: Conceptstandpunt Kniedistractie

U hebt dit bericht doorgestuurd op 09-07-2020 11:54.

Sicking, mw. L.; Rimke Geels; Heymans, J. <JHeymans@zinl.nl>; Heymans, J.; Hurkmans, mw.E.J.; BBleckenhorst@zinl.nl; Amesfoort, mw. L.P. van; + 1

do 08

Geachte mevrouw Sicking,

Zoals door u verzocht treft u hierbij in deze mail de reactie van ZN op uw concept standpunt Kniedistractie. Mevrouw Rimke Geels (CC) is zo vriendelijk geweest om het standpunt te lezen en van commentaar te voorzien namens ZN.

Conclusie ZIN

Het ZIN komt tot de conclusie dat KJD **niet** beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar met end-stage knieartrose én die een indicatie hebben voor een TKP. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Aangezien dit rapport geen nieuwe inzichten geeft ten opzichte van onze eerdere bevindingen en zorgvuldig is opgesteld, is **het advies van ZN om deze conclusie van het ZIN te ondersteunen**. Het ZIN heeft een zorgvuldig onderzoek gedaan naar de beschikbare literatuur en relevante onderzoeksprojecten en komt in haar genuanceerde afweging tot deze conclusie. De beschrijving van de gevolgde procedure en afwegingen is helder.

Lopende studies

Er is gezocht naar andere lopende studies. Er loopt een studie in Engeland (KARDS studie), waarin het effect van KJD t.o.v. TKP wordt vergeleken bij volwassen patiënten ≤ 65 jaar met symptomatische knie-artrose die refractair zijn voor conservatieve behandeling en in aanmerking komen voor een unicompartimentale of totale knieprothese. Naar verwachting wordt de studie in het najaar van 2024 afgerond. Ondanks dat in deze RCT slechts het korte termijn effect (follow-up van 2 jaar) van KJD wordt bepaald, kan deze studie wel een belangrijke bijdrage leveren aan de momenteel beperkt beschikbare literatuur omtrent KJD. Maar ZIN stelt in dit concept dat ook dit onderzoek niet voldoende zal zijn om in de toekomst de voorliggende pakketvraag te beantwoorden.

Meer onderzoek nodig

Het ZIN stelt ook dat gebaseerd op de gegevens in de literatuur KJD een veelbelovende behandeling lijkt. Maar doordat er slechts een klein aantal studies beschikbaar zijn, deze van kleine omvang zijn met een (relatief) korte FU en er geen studies beschikbaar zijn waarin het effect van KJD op het voorkomen van toekomstige revisieoperaties wordt onderzocht (direct dan wel indirect), is er volgens ZN een noodzaak voor het uitvoeren van meer onderzoek met een lange follow-up en voldoende patiënten, zodat de veronderstelde veelbelovendheid met betrekking tot het uitstellen van een revisieoperatie door een KJD bevestigd kan worden. Dit komt overeen met de aanbeveling uit de NICE richtlijn.

Er is dus nader onderzoek nodig om antwoord te geven op de vraag of KJD t.o.v. TKP wordt vergeleken bij volwassen patiënten ≤ 65 jaar met symptomatische knie-artrose die refractair zijn voor conservatieve behandeling en in aanmerking komen voor een unicompartimentale of totale knieprothese.

Subsidie regeling veelbelovende zorg. Geen vergoeding ZVW

Wellicht kan de subsidieregeling veelbelovende zorg een weg zijn voor de onderzoekers om een verdere studie te doen. Dat betekent dan ook dat in de komende jaren deze behandeling niet voor het pakket in aanmerking komt en alleen in onderzoeksverband zal kunnen plaatsvinden.

Tot zover het commentaar van ZN op uw conceptstandpunt. Kunt u aangeven wanneer ZN het definitieve standpunt tegemoet kan zien?

Met Hartelijke groet,

Henk Willem Otten, arts Beleid & Advies,
Adviserend Geneeskundige



Zorgverzekeraars Nederland
Spaarnhoveld 16 | 3708 JE ZEIST
030-698 8292
Big nr. 390234606