

Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven
Opleiding Podotherapie

2. Onderzoeksverslag



Systematisch literatuuronderzoek naar het effect van inspuiting met platelet-rich plasma op pijn in de knie bij mensen met knie-artrose

Student:	Annemieke van de Vijfeyken
Studentnummer:	2174492
Begeleider:	Henk Bronts MSc
Datum	25 mei 2015

Inhoudsopgave	blz.
1. Voorwoord	3
2. Samenvatting /Summary	4
3. Inleiding	6
4. Methode	9
4.1 Zoekstrategie	9
4.2 Inclusiecriteria en exclusiecriteria	9
4.3 Selectie	9
4.4 Kwaliteitsbeoordeling artikelen	10
4.5 Data-extractie	10
5. Resultaten	11
5.1 Flowchart	11
5.2 Beoordeling methodologische kwaliteit	12
5.2.1 Methodologische kwaliteit studiedesign RCT en CT	12
5.2.2 Methodologische kwaliteit studiedesign Cohort	13
5.3 Methodologie	13
5.4 Resultatenbeschrijving	16
5.4 Data-extractie tabel	21
6. Discussie	26
6.1 Sterke en zwakke punten van de onderzochte artikelen	26
6.2 Beoordeling methodologische kwaliteit	29
6.3 Toepasbaarheid binnen de podotherapie	30
6.4 Suggesties voor vervolgonderzoek	30
7. Conclusie	31
8. Literatuurlijst	32

1. Voorwoord

Voor u ligt mijn scriptie die ik heb geschreven als eindopdracht voor de opleiding podotherapie welke ik in de laatste vijf jaren met veel plezier heb gevolgd. Ik hoop dat u deze scriptie met veel interesse leest. Het onderwerp platelet-rich plasma sprak mij direct aan. In mijn andere werkzaamheden als all-round schoonheidsspecialist en reflexzonetherapeut, neemt het lichaamseigen genezingsmechanisme een grote plaats in en mijn interesse voor dit onderwerp werd snel gewekt.

Ik heb de laatste vijf jaren veel verrijking gevonden in deze studie. Studeren doe je niet alleen en ik wil daarom een aantal mensen bedanken in mijn omgeving. Martin, mijn man en medestudent, die me heeft ondersteund op de momenten dat ik het even niet zag zitten en met wie ik veel samen heb gestudeerd. Mirte van Dijk met haar jeugdige enthousiasme en frisse kijk die erg aanstekelijk was en mijn speciale studiemaatje Chantal Sieveking met wie ik vanaf dag één een speciale klik had. We hebben samen heel wat problemen opgelost. Natuurlijk mag ik mijn gezin niet vergeten. Mijn kinderen Esmée, Ruben en Rutger hebben mij gesteund en gestimuleerd om door te gaan. Speciale dank wil ik uitspreken naar mijn begeleider Henk Bronts die er altijd was als ik hem nodig had. Zijn ondersteuning, snelle reacties en geduld heb ik als zeer bijzonder ervaren.

Geldrop 25 mei 2015

Annemieke van de Vijfeyken

2. Samenvatting

Inleiding: Knie-artrose of gonartrose is een aandoening van het kniegewricht en wordt als een van de meest voorkomende oorzaken van invaliditeit genoemd. Startstijfheid in combinatie met pijn is kenmerkend echter, het is niet precies bekend waardoor pijn wordt veroorzaakt. Voor behandeling van gonartrose zijn er in de loop van de jaren conservatieve en operatieve therapieën ontwikkeld. Platelet-rich plasma (PRP) is een conservatieve, biologische behandeling met een grote belofte en kan mogelijk dienen als een goede behandeling van pijn. Doel van dit literatuuronderzoek is om het effect van inspuiting met PRP op pijn in de knie bij mensen met knie-artrose te onderzoeken om de podotherapeut te helpen bij het uitbrengen van een advies aan de patiënt.

Methode: In de databases van Pubmed.com en Ebscohost.com is gezocht naar relevante artikelen met de zoektermen: Platelet-rich plasma, injection, PRP, ACP, OA, arthritis, pain, knee. Inclusiecriteria zijn Engelstalige, peer-reviewed wetenschappelijke full-text artikelen niet ouder dan tien jaar met als uitkomstmaat het effect op pijn bij gonartrose. Exclusiecriteria zijn onderzoeken gericht op dieren en op andere lichaamsdelen van de mens buiten de knie.

Resultaten: Er zijn aanwijzingen dat injecties met PRP in de knie bij gonartrose een pijnverminderend effect hebben. In de geïnccludeerde onderzoeken zijn verschillende methodes gebruikt om PRP te bereiden en toe te dienen. De onderzoeken hebben pijnvermindering middels VAS, WOMAC en/of IKDC beschreven.

Conclusie: Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat de behandeling met PRP een positief effect kan hebben op pijnvermindering bij gonartrose. Podotherapeuten kunnen patiënten met gonartrose, loopproblemen en pijn deze secundaire behandeling adviseren.

Keywords: PRP, ACP, injection, pain, pain treatment, knee

Summary

Introduction: Knee osteoarthritis or gonarthrosis is a disease of the kneejoint and is known as one of the most common causes of disability. Starting stiffness in combination with pain is a typical complaint, however it is not exactly known why pain is caused. In the course of years several conservative and surgical therapies for the treatment of gonarthrosis have been developed. Platelet-rich plasma (PRP) is a conservative, biological treatment with a great promise and may serve as a good treatment of pain. The aim of this literature study is to investigate the effect of injection with PRP on knee pain in people with knee osteoarthritis, to help the podiatrist when giving advice to the patient.

Method: The databases Pubmed.com and Ebscohost.com were searched for relevant articles, using the keywords: Platelet-rich plasma injection, PRP, ACP, OA, arthritis, pain, knee. Inclusion criteria are English language, peer-reviewed scientific full-text articles no older than ten years with the outcome measure the effect on pain in gonarthrosis. Exclusion criteria were studies focused on animals and other body parts of humans other than the knee.

Results: There is evidence that PRP injections could have a pain reducing effect in patients with osteoarthritis of the knee. In the studies included, different methods are used to prepare and administer PRP. In addition, several different outcome measures were used to measure pain. The studies described pain reduction through VAS, WOMAC and/or IKDC.

Conclusion: This literature review shows that treatment with PRP may have a positive effect on reducing pain in gonarthrosis. Podiatrists can recommend this secondary treatment to patients with gonarthrosis, walking difficulties and pain.

Keywords: PRP, ACP, injection, pain, pain treatment, knee

3. Inleiding

Artrose of osteoarthritis (OA) is een gewrichtsaandoening van het bewegingsapparaat. De structuurverandering, het verlies van het kraakbeen en de reactieve botwoekeringen in het gewricht leiden tot verlies van de normale verhoudingen in een gewricht (1). De diagnose OA wordt gesteld op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, eventueel aangevuld met röntgenonderzoek en bloedonderzoek (1). Klinische symptomen bij OA zijn gewrichtsstijfheid, pijn, bewegingsbeperking, crepitaties, instabiliteit, hydrops en inflammatoire afwijkingen. Startstijfheid in combinatie met pijn is kenmerkend. Het is niet precies bekend waardoor pijn wordt veroorzaakt, het kraakbeen zelf bevat geen zenuwen. Daarnaast bestaat er een discrepantie tussen objectieve visualisatietechnieken van kraakbeendikte en pijn, een dunne kraakbeenlaag zorgt niet altijd voor pijn (1,2).

In de literatuur wordt knie-artrose of gonartrose als een van de meest voorkomende oorzaken van invaliditeit genoemd, het leidt tot problemen in het algemeen dagelijks leven (3). Risicofactoren voor OA in de knie zijn: Leeftijd, geslacht (vrouw), knieletsel, genetische aanleg (in relatie tot omgevingsfactoren), hoge BMI en mechanische afwijkingen (1). De diagnose primaire gonartrose wordt gesteld als er geen duidelijke oorzaken voor degeneratie gevonden worden (1-3). Voor behandeling van gonartrose zijn er in de loop van de jaren conservatieve en operatieve therapieën ontwikkeld, bij deze behandelingen staan pijnvermindering en functieverbetering van het aangedane kniegewricht centraal. Een verscheidenheid van middelen zoals niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen, glucosamine, chondroïtinesulfaat, hyaluronzuur en glucocorticoïden zijn secundair conservatieve methoden voor de behandeling van pijn en verbetering van functie, echter met wisselend succes (4).

Gonartrose en pijn staan met elkaar in relatie. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat gonartrose met pijn een negatieve invloed heeft op de kwaliteit van het leven (4-10). Het begrip pijn is moeilijk te definiëren omdat het subjectief is en daardoor moeilijk te meten. Er zijn echter meetmethoden ontwikkeld die pijn als uitkomstmaat hebben zoals de Visual Analogue Scale (VAS) 3, 13, 15, 170. Tevens zijn er meetmethoden ontwikkeld waarbij de uitkomstmaat pijn als onderdeel wordt gemeten, die toegespitst zijn op kniepathologieën én op pijn bij artrose zoals de Western Ontario and Mc Master University's Arthritis Index (WOMAC), de International Knee Documentation Committee (IKDC) en de SF-36 questionnaire (3, 5, 9, 12, 13, 15).

Op 1 januari 2011 waren in Nederland 1.189.000 mensen (444.000 mannen en 745.000 vrouwen) met OA bekend bij de huisarts. Gonartrose kwam het meest voor (594.000 personen), gevolgd door

heupartrose (359.000 personen), de overige vormen van artrose werden aangetroffen in de overige ledematen (357.000 personen). OA komt vaker voor naarmate men ouder wordt (2). Aangezien de menselijke levensduur toeneemt zal er een verhoogde kans op kraakbeenschade aanwezig zijn en met name ouderen zullen getroffen worden door deze aandoening (1,2). In 2011 zijn naar schatting 166.000 nieuwe gevallen van OA gediagnosticeerd waarvan 59.000 mannen en 107.000 vrouwen (incidentie: 7,1 per 1.000 mannen en 12,7 per 1.000 vrouwen). Het betrof in 53.000 gevallen gonartrose. De kosten van de zorg voor OA bedroegen 1,1 miljard euro in 2011. Op basis van uitsluitend demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het aantal personen met artrose tussen 2011 en 2030 met bijna 40% zal toenemen (2). Een belangrijke determinant van artrose is overgewicht, als deze in de toekomst verder stijgt zal de prevalentie van artrose in de toekomst eveneens verder stijgen (1,2).

Platelet-rich plasma (PRP) of bloedplaatjes-rijk plasma is een biologische behandeling met een grote belofte en kan mogelijk dienen als een goed alternatief voor de behandeling van pijn bij gonartrose (5). PRP wordt in de literatuur ook wel aangeduid als autoloog geconditioneerd plasma (ACP) (3,5,6). PRP wordt wereldwijd al 30 jaar ingezet als gespecialiseerde behandeling in de chirurgische tandheelkunde en in de cosmetische chirurgie. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze gebieden geaccepteerd (7). Vanuit de sportgeneeskunde en de orthopedie is belangstelling voor PRP ontstaan voor behandeling van traumata en blessures. De hoop is, dat verhoogde autologe groeifactoren en eiwitten uit plasma met een hoge concentratie trombocyten, de biologische processen en de regeneratie in het weefsel zullen vergroten (7,8).

De werking van PRP richt zich op genezing van het bind- en steunweefsel, op wondgenezing en pijn. PRP wordt bereid uit het eigen bloed van de patiënt en kan via een lokale injectie ingebracht worden. Er wordt een kleine hoeveelheid perifeer bloed uit de arm afgenomen bij de patiënt waarna dit met of zonder anticoagulantia wordt gecentrifugeerd of gefiltreerd. De erythrocyten worden gescheiden van de trombocyten waarna deze laatste in concentratie zullen worden verhoogd. Na centrifuge kunnen ook leukocyten aanwezig zijn in het concentraat (6). Het bereidingsproces resulteert in een trombocyten-rijk concentraat dat tussen de drie en zeven maal hoger in concentratie is dan het eigen bloed (6, 7, 9-11). In de literatuur worden verschillende classificaties van PRP beschreven. Classificatie van PRP wordt gedaan op basis van de concentratie trombocyten, puur PRP (P-PRP) en op basis van de aan- of afwezigheid van leukocyten (L-PRP) (6). In de wetenschappelijke literatuur is tot op heden niets aangetoond over negatieve bijwerkingen van PRP (3-13,15-19).

Injecties met hyaluronzuur en corticosteroïden zijn een bekende en geaccepteerde therapie bij gonartrose. In de podotherapeutische praktijk komen regelmatig mensen met gonartrose die loopproblemen en pijn hebben. PRP is een van de behandelingen die zich hierop richt en zou mogelijk

een goede aanvulling zijn als therapie, echter is hierover nog niet veel bekend bij een groot aantal podotherapeuten. Dit onderzoek kan de podotherapeut helpen om de patiënt een advies te geven met betrekking tot PRP als een conservatieve therapie. Middels literatuuronderzoek zal getracht worden om antwoord te geven op de vraag:

Wat is het effect van inspuiting met platelet-rich plasma op pijn in de knie bij mensen met knieartrose?

4. Methode

4.1 Zoekstrategie:

Er is systematisch gezocht naar relevante full-text wetenschappelijke artikelen in Ebscohost en Pubmed met de volgende zoektermen:

“Platelet-rich plasma” AND injection AND knee

“Platelet-rich plasma” AND [OA OR osteoarthritis] AND pain AND knee

[PRP OR ACP] AND pain treatment AND [OA OR osteoarthritis] AND knee

4.2 In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria

- Engelstalig
- Peer-reviewed full-text artikelen niet ouder dan 10 jaar.
- RCT, CT of (prospective) cohortstudys.
- Uitkomstmaat pijnmeting zoals de VAS, WOMAC, IDKN en de SF-36 questionnaire.

Exclusiecriteria

- PRP gericht op dieren.
- Andere lichaamsdelen van de mens buiten de knie.

4.3 Selectieprocedure

De gevonden artikelen zijn gescreend met betrekking tot de gestelde onderzoeksvraag. Dubbele artikelen zijn verwijderd. Vervolgens werd er opnieuw gescreend op titel waarbij de woorden of de combinatie met PRP, injection, OA, pain en knie moesten staan. Daarna werd het abstract gelezen op bruikbaarheid voor het onderzoek met betrekking tot de onderzoeksvraag. Een artikel werd geïnccludeerd als het een RCT, CT of een cohortstudie betrof. De artikelen werden daarna geheel gelezen op hun bruikbaarheid en wederom nagekeken op in- en exclusiecriteria. Hierna is één artikel, waar naar werd gerefereerd in één van de zes andere geïnccludeerde artikelen, opgenomen in deze studie. Dit artikel werd volledig gelezen op bruikbaarheid en geschikt bevonden (sneeuwbalmethode). De gevonden literatuur werd beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en naar bewijskracht van het onderzoek. De geïnccludeerde artikelen moesten als uitkomstmaat het effect op pijn hebben. Ze moesten een VAS pijnschaal hebben óf een meetschaal hebben die pijn als onderdeel heeft gemeten op OA in de knie zoals de WOMAC, IDKN en de SF-36 questionnaire én de proefpersonen moesten geïncjecteerd zijn met PRP.

4.4 Kwaliteitsbeoordeling

Voor de kwaliteitsbeoordeling is gebruik gemaakt van de methodologische beoordelingslijst uit het boek van Wouters en van Zaalen (20). Hiervan zijn opgenomen de beoordeling op kwaliteit van een RCT en een CT. Tevens is opgenomen de beoordeling van een Cohortonderzoek op kwaliteit. Als er aan een criterium positief werd voldaan, werd dit met een 'ja' (J) beoordeeld. Indien een onderzoek negatief of onvoldoende voldeed, werd dit criterium met een 'nee' (N) beoordeeld. Indien beide criteria niet van toepassing waren werd er met een 'niet van toepassing' (NVT) beoordeeld (tabel 1,2). Op deze manier komen verschillen en overeenkomsten in methodologie en kwaliteit tussen de onderzoeken naar voren (20).

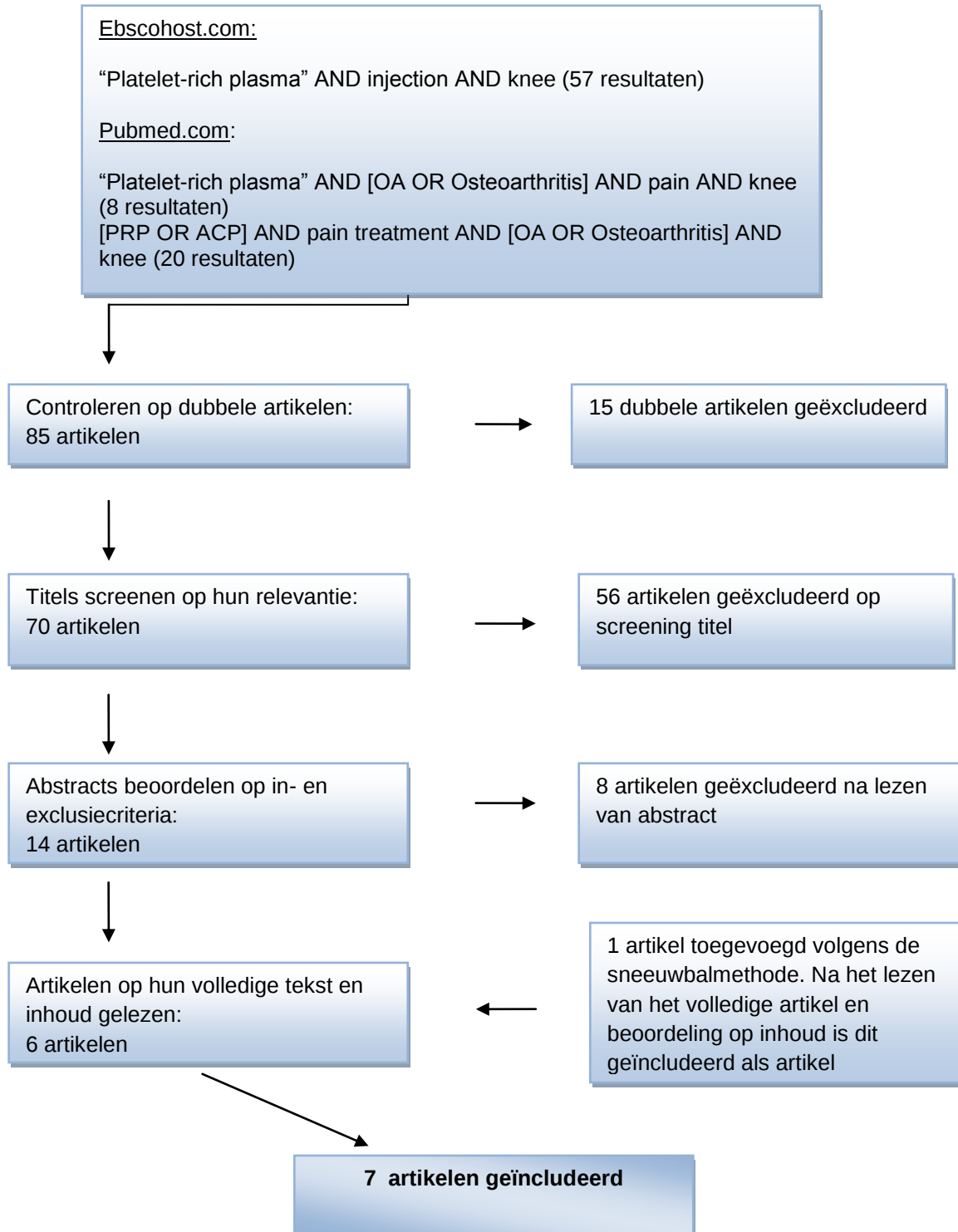
4.5 Data-extractie

Uit alle geïncludeerde onderzoeken is relevante informatie samengevat in een data-extractietabel met als uitgangspunt de onderzoeksvraag (tabel 3). Op deze manier worden de artikelen op overzichtelijke wijze met elkaar vergeleken (20).

5. Resultaten:

5.1 Flow-chart

De flow-chart is een weergave van de zoekacties die gedaan zijn. De resultaten van de zoekactie en het selectieproces die zijn gedaan voor deze literatuurstudie zijn schematisch weergegeven (figuur 1).



Figuur 1: Flow-chart

5.2 Beoordeling methodologische kwaliteit:

De artikelen zijn beoordeeld op hun methodologische kwaliteit. Hierbij is gebruik gemaakt van de beoordelingslijst uit het boek praktijkgericht onderzoek van Wouters en van Zaalen (20). De RCT's en de CT's worden beoordeeld volgens acht criteria (tabel 1). De prospectieve cohortonderzoeken worden beoordeeld volgens zeven criteria (tabel 2). Als er aan een criterium positief is voldaan wordt dat met een 'ja' (J) beoordeeld. Als er een criterium onvoldoende is of er wordt niet aan voldaan dan wordt dit beoordeeld met een 'nee' (N). Indien het criterium niet van toepassing is zal er met een 'NVT' worden beoordeeld. Sterke en zwakke punten worden op deze wijze helder en overzichtelijk weergegeven. Overeenkomsten en verschillen komen duidelijk naar voren.

5.2.1 Methodologische beoordeling studiedesign RCT (20)

In onderstaande tabel staan twee RCT's. Het artikel van Patel et al. komt hierin het sterkst naar voren.

Tabel 1: Methodologische beoordeling studiedesign RCT

Artikelen	Patel et al. (13) Double-blinded RCT (2013)	Rayegani et al. (13) RCT (2014)
Criterium 1 Selectie van de patiënten	J	J
Criterium 2 Inhoud en vergelijkbaarheid van de behandeling	J	J
Criterium 3 Randomisatie	J	J
Criterium 4 Blinding	J Deelnemers en waarnemers zijn geblindeerd	N Wordt duidelijk vermeldt
Criterium 5 Vergelijkbaarheid van de groepen	J	J
Criterium 6 Kwaliteit van de uitkomstmeting	J	J
Criterium 7 Intention-to-treatanalyse	J	N
Criterium 8 Loss-to-follow-up	J	J

5.2.2 Methodologische beoordeling Cohortstudies

De methodologische beoordeling van de vijf prospective cohortstudies die geïncludeerd zijn staan compact weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 2: Methodologische beoordeling studiedesign Cohortstudies(20)

Artikelen	Mangone et al. (3) Prospective Cohortstudie (2014)	Jang et al. (15) Prospective Cohortstudie (2011)	Filardo et al. (5) Prospective Cohortstudie (2010)	Reaissadat et al. (9) Prospective Cohortstudie (2013)	Lee et al. (17) Prospective Cohortstudie (2013)
Criterium 1 Samenstelling van de groepen	J	J	J	J	J
Criterium 2 Het selectieproces	J	J	J	J	J
Criterium 3 De blootstelling	J	J	J	J	J
Criterium 4 De uitkomstmeting	J	J	J	J	J
Criterium 5 Blinding van de uitkomstmeting	N	N	N	N	N
Criterium 6 Follow-up	N	J, echter ontbreken van gegevens na twaalf maanden follow-up	J	J	J
Criterium 7 Confounding	N	N	N	N	N

5.3 Methodologie

De betrouwbaarheidsinterval werd in één onderzoek expliciet vermeld en op 95% vastgesteld (15). De klinische significantie in de overige zes artikelen is beschreven als $p < 0,05$ (3, 5, 9, 12, 13, 17). De resultaten worden onderstaand beschreven. Uit de zeven geselecteerde artikelen is informatie beknopt verwerkt in een data-extractietabel (tabel 3). De onderzochte artikelen waren allen prospective studies maar varieerden onderling van onderzoekstype. De inclusiecriteria van de onderzoeken op deelname werden overal genoemd echter zij verschilden op sommige punten.

Mangone et al. includeerden deelnemers tussen 50 en 85 jaar en Raeissadat et al. en Rayegani et al. selecteerden deelnemers tot het 75^e levensjaar (3, 9, 12). De andere onderzoeken stelden geen eisen aan leeftijd (5, 9, 13, 15). Zes van de zeven onderzoeken noemden als inclusiecriteria een Kellgren and Lawrence (KL) scale tussen 0-IV, echter de gradaties variëren weer per onderzoek. Via de KL scale wordt de dikte van het kraakbeen en de mate van kraakbeenschade vastgelegd in gradaties tussen 0-IV, oplopend in ernst (3, 5, 9, 12, 13, 15). Tevens waren er verschillen te onderscheiden in de voorgeschiedenis van gonartrose onder de deelnemers die geïnccludeerd werden. Primaire gonartrose met gemiddeld vier tot zes maanden pijn werd alleen toegelaten in het onderzoek van Mangone et al. (3). De andere onderzoekers hebben tevens patiënten met secundaire gonartrose onderzocht, met conservatieve en operatieve behandelingen in de voorgeschiedenis. Pijn in de knie langer dan drie maanden was voorwaarde om te mogen deelnemen bij de overige zes onderzoeken (5, 9, 12, 13, 15, 17). BMI van de deelnemers is niet apart vermeld, deze werd in alle onderzoeken omschreven als een gemiddelde van de normale populatie, Patel et al. hebben echter geen gegevens hieromtrent in het onderzoek gegeven (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17).

Wat betreft de exclusiecriteria kwamen de onderzochte artikelen grotendeels overeen met uitzondering van kleine verschillen in medicijngebruik. NSAID gebruik werd niet toegestaan tijdens de follow-up. Wat betreft stoppen met NSAID's in de dagen voorafgaand aan de eerste PRP injectie waren er verschillen variërend van twee dagen tot zeven dagen per onderzoek. Paracetamol werd in alle onderzoeken toegestaan als pijnstiller (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). Uitgesloten van onderzoek was bij alle onderzoeken: (Orale) coagulantie therapie, coagulantie pathologie, niet gecontroleerde systemische ziekten, Diabetes Mellitus, neoplastische ziekten, antistollingsmedicatie, trombose, hart- en vaatziekten (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). Infectie, vasculaire- en collageen aandoeningen, zwangerschap en borstvoeding zijn extra genoemd als exclusiecriteria in drie onderzoeken (9, 12, 15).

Injecties varieerden van volume en samenstelling. Daarnaast werd in de verschillende onderzoeken gebruik gemaakt van één of meerdere injecties, soms ook binnen één onderzoek. Ook de tijdsintervallen varieerden (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). Eén onderzoek omschreef expliciet het gebruik van puur PRP (13). Drie van de zeven onderzoeken beschreven dat ze PRP gebruikten, echter niet duidelijk omschreven is of er wel of geen leukocyten bij de bereiding aanwezig waren (5, 15, 17). Drie onderzoeken hebben duidelijk vermeld dat de PRP verrijkt werd met leukocyten waarvan respectievelijk Rayegani et al. het gehalte op 5-10% omschreven per injectie en Raeissadat et al. hebben omschreven dat het leukocytengehalte 10-20% per injectie L-PRP is (12, 19). In de data-extractietabel staan de injecties en de volumes per onderzoek omschreven (tabel 3).

Niet alleen de samenstelling van PRP of L-PRP was verschillend per injectie in de zeven onderzochte artikelen. Ook de afname van perifeer bloed en bereiding tot het bloedplaatjesrijke plasma verschilde per onderzoek. In het onderzoek van Filardo et al. werd het meeste bloed (150 ml.) afgenomen. Dit werd verdeeld in vier keer 20 ml. bloed dat vervolgens werd ingevroren voor gebruik van PRP injecties later in het onderzoek (5). De laagste afname van bloed was 14 ml. (3). Er werd tevens op verschillende manieren gecentrifugeerd, het toerental verschilde per onderzoek om de trombocyten te scheiden van het plasma en de rest van de bloedcellen. Het eindresultaat was in alle gevallen wel overeenkomend, de trombocyten werden geconcentreerd en er werd PRP of L-PRP (met leukocyten verrijkte plasma) gevormd (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). De concentraten van de trombocyten verschilden wel per bereid product, de waarden die werden genoemd lagen tussen 3-8 maal die van volbloed (3, 5, 9, 12).

De twee RCT's verschilden duidelijk van opzet. In het onderzoek van Patel et al. werd er bij de placebogroep 5 ml. bloed afgenomen in verband met de randomisering, bij de interventiegroepen was dat 100 ml (13). Dit onderzoek sprak tevens over de verschillende verhoudingen van de PRP injecties binnen het onderzoek. Er werden twee verschillende doseringen PRP gegeven om te onderzoeken of dit een veranderde uitkomst zou geven (13). Tevens werd er in alle onderzoeken gebruik gemaakt van verschillende maten injectienaalden om bloed af te nemen én om het bloedplaatjes-rijk plasma te injecteren in de knie(en) (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17).

Rayegani et al. hebben de deelnemers in de controlegroep alleen fysiotherapeutische oefeningen voorgeschreven. De interventiegroep kreeg zowel de PRP injecties als de oefeningen maar de deelnemers van de interventiegroep startten een week later met de oefeningen (12).

Vier van de zeven onderzochte studies hebben de pijn middels VAS gemeten (zie figuur 2). De VAS score loopt van 0.0 (geen pijn) tot 10.0 (de hoogst mogelijke score, ondraaglijke pijn/ altijd pijn) (3, 13, 15, 17). WOMAC is door vier onderzoeken gebruikt als uitkomstmaat, al dan niet gecombineerd met de VAS (3, 9, 12, 13). WOMAC score heeft als onderdeel zes vragen met betrekking tot beweging en pijn. De subschaal pijn wordt in iedere lijst met een aparte waarde aangegeven. Er zijn verschillende versies van de WOMAC in omloop die verschillende cijfers gebruiken. De geïnccludeerde onderzoeken laten in de resultaten zien dat een daling van de score een vermindering van pijn betekent. Daarnaast is aangegeven dat in bepaalde onderzoeken de IKDN en de SF-36 questionnaire gebruikt zijn (tabel 3). Deze lijsten hebben een aparte rubriek waar pijn in is opgenomen als separaat onderdeel, een hogere score betekent minder pijn (5, 9, 12). Andere onderzoeken gebruikten naast de beschreven meetschalen andere uitkomstmaten welke niet zijn meegenomen in de resultatenbeschrijving omdat pijn geïntegreerd is in de uitkomstmaat en niet apart vermeld wordt (5). Om de resultaten te

beschrijven is er in dit onderzoek gekozen om de vier pijnschalen te gebruiken als uitkomstmaat zoals beschreven in tabel 3 (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17).

5.4. Resultatenbeschrijving van de geïnccludeerde artikelen

Patel et al. hebben in een double-blinded prospective RCT drie onderzoeksgroepen van 78 deelnemers (156 knieën) zes maanden gevolgd en beschreven. De resultaten zijn met VAS en WOMAC geëvalueerd (13). Groep A kreeg één enkele injectie met puur PRP, de pijn daalde op de VAS van baseline 4,54 na zes maanden follow-up naar 2,16. Bij groep B, die twee injecties toegediend kreeg met verschillende verhoudingen PRP per injectie. De VAS score 4.54 op de baseline daalde naar 2.54, dit was een hogere pijnscore na zes maanden dan de score van groep A die maar één injectie kreeg. De controlegroep C kreeg geen PRP injectie. Zij kregen alleen een injectie met een fysiologische zoutoplossing als placebo. In deze groep werd de VAS niet weergegeven met een cijfer, er werd alleen vermeld dat pijn niet significant is afgenomen ($p=0,598$) (13). De VAS scores in de interventiegroepen van Patel et al. daalden wel significant van 4.54 naar 2.16 in groep A ($p=0,001$) en naar 2.54 in groep B ($p=0,001$) (figuur 2).

Het onderzoek van Patel et al. stelde verder dat stoffen die ter activering van de PRP werden toegevoegd een schadelijke bijwerking kunnen geven. De uitkomst van het onderzoek is dat puur PRP pijnvermindering op korte termijn geeft en dat één enkele injectie even effectief is als meerdere injecties (13). De onderzoekers stelden tevens vast dat een hogere concentratie bloedplaatjes bij de deelnemers meer pijn en ongemak gaf in de eerste week na de injectie. Dit komt overeen met de bevindingen van Jang et al., daar gaven de deelnemers in de eerste week follow-up een pijntoename aan om vervolgens te dalen (13, 15).

Lee et al. onderzochten PRP als conservatieve behandeling gedurende zes maanden. Lee et al. gaven twee injecties met PRP. Dit kwam overeen met de onderzochte B-groep van Patel et al. (13, 17). De pijnvermindering die middels de VAS werd gemeten daalde van 6.25 aan de baseline naar 0.48 gemiddeld (figuur 2). Dit is de laagste VAS score van de onderzochte artikelen (17).

Grotere verschillen in de uitkomst van pijnvermindering zijn te zien in de onderzoeken die langer hebben geduurd dan zes maanden (3, 5, 15). In deze prospective cohortstudies zijn geen controlegroepen gebruikt, echter Jang et al. hebben 65 deelnemers (90 knieën) onderzocht volgens de Kellgren/Lawrence (KL) classificatie om te zien of de ernst van de OA een beïnvloedende factor zou zijn op de uitkomstmaat en één enkele PRP- injectie van 3 ml. per knie gegeven (15). De gehele follow-up periode die het artikel omschrijft duurde twaalf tot 36 maanden echter er zijn alleen

gegevens beschikbaar van de follow-up vanaf één maand tot aan twaalf maanden. De VAS score vanaf baseline 7,4 daalde in de follow-up van een maand, drie maanden, en zes maanden van 5,0 naar 4,5 en 4,2. Vanaf hier steeg de VAS score na negen maanden naar 4,7 en tot 5,0 na twaalf maanden follow-up. Gemiddeld liet de VAS weer een toename van pijn zien na 8,8 maanden maar bleef lager dan de VAS vanaf baseline (figuur 2).

De studie van Jang et al. heeft bovendien naast een gemiddeld berekende VAS score van alle groepen de resultaten op de VAS per KL-groep vastgelegd (15).

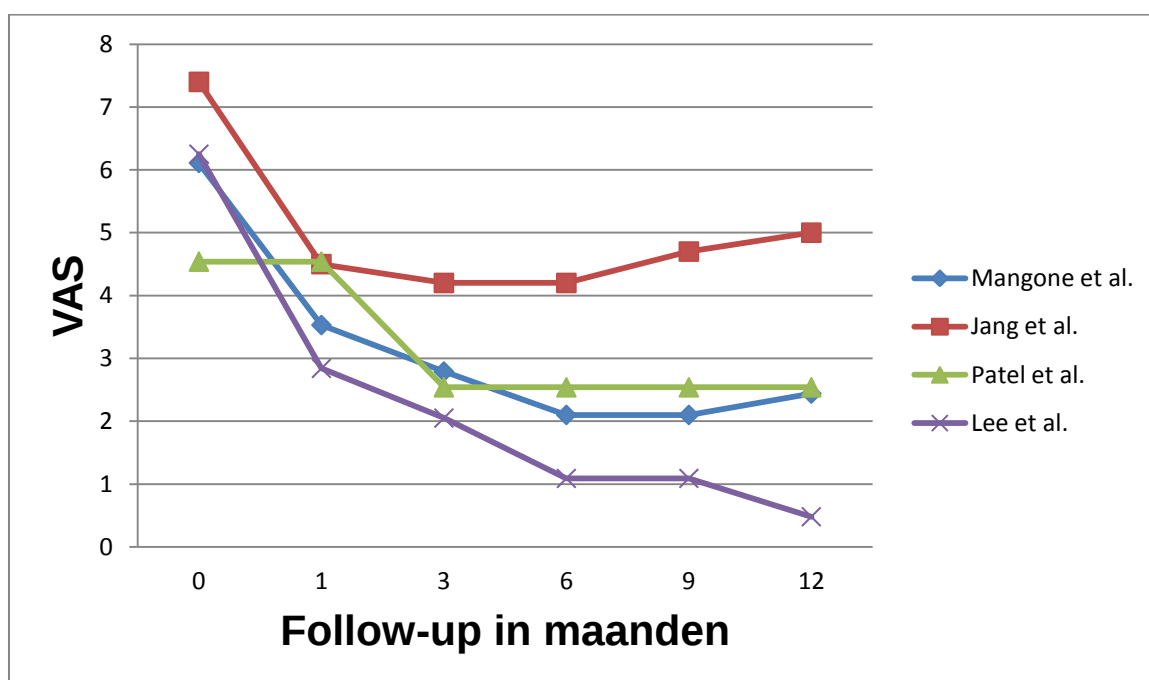
KL I had als VAS score vanaf de baseline 7,3, dalend naar 3,3 na zes maanden en stijgend naar 4,0 na twaalf maanden follow-up met een toename van pijn gemiddeld na 9,9 maanden ($p<0,05$).

De KL II groep startte met een VAS van 7,4 aan de baseline, na zes maanden dalend naar 4,4 om vervolgens te stijgen naar 5,3 na twaalf maanden follow-up, echter nog steeds een daling van pijn ten opzichte van de baseline ($p<0,05$).

In de KL III groep was de VAS score 7,7 bij aanvang, dalend naar 5,3 bij drie maanden en stijgend naar 6,1 na zes maanden follow-up. De twaalf maanden follow-up van deze groep ontbreken in deze studie, ze werden niet beschreven met cijfers in het artikel. Gemiddeld nam bij deze groep na 5,6 maanden de pijn toe. Er was sprake van een significante toename van pijn ($p=0,0037$) op de VAS pijnscore voor de deelnemers met KL III scale. In Groep KL III zijn 15 knieën onderzocht terwijl bij KL I en II er respectievelijk 38 en 29 knieën werden onderzocht. De resultaten op pijn van de KL III groep met een hogere ernst en gradatie van OA waren beduidend anders dan die van de KL I en KL II groepen (tabel 3).

Mangone et al. onderzochten in een van de zeven geselecteerde artikelen als enige team het effect van PRP injectie bij primaire gonartrose over een periode van twaalf maanden bij drie intra-articulaire injecties met een tussentijd van 21 dagen (3). De follow-up periode vanaf de baseline was na vier weken, drie maanden, zes maanden en twaalf maanden. Bij de PRP werden leukocyten toegevoegd. VAS in rust liet tijdens de follow-up een daling zien van 2,33 vanaf baseline, naar 1,14 na vier weken follow-up en 0,67 na drie maanden. Follow-up na zes maanden liet een stijging zien naar 0,71 maar daalde weer na twaalf maanden follow-up naar 0,16. Hier was een lichte stijging te zien, net zoals in het onderzoek van Jang et al., echter deze stijging kwam in een later stadium (3, 15). In beweging liet de VAS een andere score zien. Deze was aan de baseline 6,11, dalend naar 3,53 en 2,79 tot 2,10 respectievelijk na vier weken, drie maanden en zes maanden en steeg licht naar het einde van de follow-up naar 2,44. Mangone et al. hebben het vermoeden dat deze stijging het gevolg was van het feit dat de deelnemers door de pijnvermindering meer activiteiten hadden ontplooid. De resultaten zijn significant ($p=0,005$) waaruit bleek dat aan het eind van de follow-up er een significante pijnvermindering werd geconstateerd over twaalf maanden (3).

Vier van de zeven onderzochte studies beschreven de resultaten op pijn met de VAS (figuur 2). De VAS waarden van deze onderzochten groepen lieten allen in de follow-up een daling zien vanaf de baseline, echter de VAS scores op de baseline lagen uiteen van 7,4 in het onderzoek van Jang et al. tot de laagste VAS score van 4,54 in het onderzoek van Patel et al. (figuur 2). Mangone et al. en Jang et al. constateerden dat de pijnscore toeneemt na negen maanden follow-up (figuur 2).



Figuur 2: VAS score weergegeven in maanden follow-up na behandeling met PRP.

In het onderzoek van Patel et al. liet de WOMAC pijnparameter een gelijksoortig, doch niet significante trend, zien in vergelijking met de VAS ($p=0.06$). Op baseline 10,18 dalend naar 3,74 na drie maanden follow-up en deze steeg naar 5 in groep A ($n=52$). In groep B ($n=50$) op baseline 10.62, dalend naar 4,38 en stijgend naar 6,18. WOMAC score bij de controlegroep C ($n=52$) liet op de baseline een score van 9.04 zien, stijgend naar 10.87 na zes maanden follow-up. De resultaten lieten in de placebogroep C een pijnvermeerdering als score zien terwijl groepen A en B vergelijkbaar waren wat betreft de pijnvermindering. Er is hierbij een significant verschil aangetoond tussen de interventie groepen en de controlegroep ($p=0.0001$) (tabel 3). Van het totaal aantal deelnemers werden 156 knieën onderzocht, in de follow-up is één deelnemer uitgesloten (13). Er zijn drie meetmomenten in de follow-up vastgelegd op anderhalve maand, drie maanden en zes maanden na injectie (13).

De onderdelen pijn op de WOMAC lieten een vergelijkbare verbetering zien in de resultaten van Raeissadat et al. op baseline van 8.36 tot 4.38 na zes maanden follow-up in vergelijking met Patel et

al. welke in groep A op de baseline van 10.18 naar 5.00 ging met maar één injectie PRP en in groep B die twee injecties kreeg naar 6.18 daalde. Opmerkelijk was bij het onderzoek van Patel et al. dat dit een hogere pijnscore was dan de score van groep A had aan het einde van de follow-up, ondanks dat er een daling te zien was vanaf de baseline. In dit onderzoek is de placebo-/controlegroep achtergebleven in resultaat, deze steeg naar 9.04 na zes maanden follow-up (13). Raeissadat et al. hebben alleen vermeld dat de WOMAC score een significante verbetering liet zien in beide onderzochte groepen, echter de PRP groep had betere resultaten ($p=0,01$) dan de controlegroep ($p=0,03$) die alleen fysiotherapie kreeg als behandeling (9,12,13). Mangone et al. hebben in hun artikel de WOMAC, onderdeel pijn, niet apart beschreven. Er werd omschreven dat het onderdeel pijn na evaluatie verbeterde tot de derde maand en stabiel bleef ($p<0,05$) (3). De VAS in rust en beweging werd wel beschreven en eerder besproken (figuur 2). Rayegani et al. en Raeissadat et al. hebben daarnaast de SF-questionnaire gebruikt, waarvan alleen Raeissadat et al. de uitkomstmaat pijn apart beschreef van 49,95 op baseline naar 70.62 ($p<0,05$) na zes maanden follow-up. Een verhoging van de score betekent een verhoging van de QOL en minder pijn. Deze resultaten naast elkaar toonden in de onderzoeken een significante pijnvermindering aan ($p<0,05$), ondanks de verschillende injectiehoeveelheden en –volumes die gebruikt zijn. Hiervan zijn er bij drie onderzoeken twee injecties gegeven met een interval van vier weken (9, 12, 17). In het onderzoek van Patel et al. heeft interventiegroep B, die iets achterbleef in de VAS score, twee injecties gehad met een interval van drie weken (13).

Deze gegevens kwamen overeen met de bevindingen van Filardo et al., echter hier zijn vier injecties gegevens in 114 knieën. De follow-up liet zien dat er een gunstig effect verkregen werd op pijn na 11,8 maanden. Follow-up werd na twee maanden, zes maanden, twaalf maanden en na 24 maanden gemeten (5). De IKDC gaf geen aparte pijnparameters weer maar liet een objectieve score zien, deze was 47% aan de baseline, 73% bij twee maanden, 67% bij zes maanden en 78% bij twaalf maanden, dit was een significante verbetering vanaf baseline tot eind follow-up ($p=0,0014$) (5). Na 24 maanden werd er in het artikel gesproken over een verslechtering van de resultaten, echter de resultaten zijn niet beschreven in cijfers. Vervolgens werd er voor enkele deelnemers de mogelijkheid geboden om meerdere behandelingen met PRP te ondergaan, welke op het moment van publicatie niet helder zijn omschreven (5). In het onderzoek zijn veel demografische variabelen omschreven met de uitkomsten. Vrouwen scoorden een verslechtering na 24 maanden ($p=0,0002$) ten opzichte van de 12 maanden follow-up. Jonge mensen hebben de beste resultaten op vermindering van pijn ($p=0,0001$) en patiënten met OA en lagere kraakbeendegeneratie hadden ook goede resultaten ($p=0,0005$). PRP heeft de potentie om pijn te vertragen op korte termijn was de conclusie van Filardo et al. (5). In het artikel van Jang et al. werden de IKDC pijnparameters niet apart vermeld doch alleen omschreven als verbetering op alle onderdelen. De resultaten lieten zien dat de gunstige effecten van PRP gemiddeld afnamen na 8,8 maanden doch ten opzichte van de baseline werd er nog een gunstig effect waargenomen op de pijn. Patiënten met vroege OA konden een gunstiger resultaat verwachten op pijn bij PRP injecties zo concludeerden de auteurs (15).

In de onderzoeken van Rayegani et al. en van Jang et al. kwam evenals in het onderzoek van Patel et al. naar voren dat in de eerste week die volgde na de injectie met het bloedplaatjes-rijke plasma de hoogste pijnwaarden werden genoteerd op de VAS en WOMAC (12, 13, 15) (tabel 3). Pijn nam af tussen de drie en veertien dagen na injectie. Alle drie de onderzoeken hebben vermeld dat paracetamol gegeven is en toegestaan werd als pijnstillers (12, 13, 15). Dit kwam niet geheel overeen met de bevindingen uit het artikel die gegeven zijn door Lee et al. Zij beschreven dat er onmiddellijk ná injectie met PRP een afname van pijn geconstateerd werd op VAS (17) (tabel 3). In het onderzoek van Lee et al. is niet goed beschreven of het om puur PRP ging, er werd wel omschreven dat er twee injecties van 3-4 ml. PRP met een interval van vier weken gegeven werden (17).

De resultaten toonden aan dat pijn verminderd werd bij het einde van de follow-up ten opzichte van de baseline. Alle zeven artikelen lieten zien dat PRP injecties als effect pijnvermindering kunnen geven (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). Vier artikelen toonden aan dat er goede resultaten geboekt kunnen worden met PRP maar dat gemiddeld na negen maanden de pijn weer begon toe te nemen (3, 5, 13, 15).

5.4 Data-extractie

In onderstaande tabellen (zie tabel 3) staan de geëxtraheerde gegevens uit de zeven gebruikte artikelen compact verwerkt en beschreven.

Tabel 3: Data-extracietabel

Auteur(s) en jaartal	Studie-Design	Populatie omschrijving	Interventie/injecties	Uitkomstmaat	Meetmomenten	Resultaten	Opmerkingen
Mangone et al. (3) 2014	Cohortstudy prospective study Level 2	- 39 mannen en 33 vrouwen tussen 52 en 82 jaar - gemiddelde leeftijd 63 jaar - gonartrose (primair) > 4 tot 6 maanden met pijn aanwezig - Kellgren/Lawrence (KL)scale II Of III (radiografische foto)	- 3 intra-articulaire injecties totaal - injecties met tussentijd van 21 dagen - afname van 14 cc bloed - L-PRP 2 tot 2,5 cc (bevat leukocyten) suspensie - injectie bevat 3-5 x hogere waarden bloedplaatjes dan bloed	- WOMAC score - VAS in rust - VAS in beweging	- baseline (T0) - follow-up: - na 4 weken (T1) - na 3 maanden (T2) - na 6 maanden (T3) - na 1 jaar (T4)	- <u>VAS in rust daalde</u> T0= 2,33 T1= 1,14 T2= 0,67 T3= 0,71 (stijging) T4= 0,16 - <u>VAS in beweging daalde</u> T0= 6,11 T1= 3,53 T2= 2,79 T3= 2,10 T4=2,44 (stijging) - resultaten zijn statistisch significant (p= 0,005) - <u>WOMAC</u> onderdeel pijn geëvalueerd, verbeterde tot de 3 ^e maand en bleef stabiel. (p<0,05)	- <u>zwakke punten:</u> - niet duidelijk door wie en waar de metingen zijn verricht - resultaten zijn niet vergeleken met andere onderzoeken - gebrek controlegroep - <u>conclusie:</u> significante pijnvermindering op alle meetschalen - VAS bij beweging groeide na 1 jaar follow-up licht doordat er minder pijn is gaan de deelnemers meer activiteiten doen volgens onderzoekers
Rayegani et al. (12) 2014	RCT Level 1	- 62 personen - PRP groep 29 vrouwen en 3 mannen - controlegroep 29 vrouwen en 3 mannen - gemiddelde leeftijd 58,7 jaar - KLscale I-IV - loss-to-follow-up 1 per groep n=2) -	- controlegroep én interventiegroep met PRP krijgen fysiotherapeutische oefeningen voorgeschreven - 35-40 ml bloed afgenomen - 4-6 ml. L-PRP injectie met 10-20% leukocyten - 2 injecties met 4 weken interval	- WOMAC - SF-36 questionnaire	- baseline - follow-up: - 6 maanden na eerste injectie - tussentijds onderzoek naar voorgang op 4,8, en 24 weken hoeveel paracetamol er geslikt is.	- <u>WOMAC score op pijn</u> - verbetering in beide groepen met significant verschil (p=0,03) - PRP-groep betere resultaten op korte termijn dan controlegroep (p=0,01) - <u>SF-36 score</u> is algemeen verbeterd in PRP groep, onderdeel pijn is niet expliciet genoemd - paracetamolgebruik in PRP groep was hoger dan controlegroep (omdat 3-7 dagen na injectie méér gebruikt is)	- <u>zwakke punten:</u> - relatief kleine groepen - meest vrouwelijke deelnemers. - groepen met PRP moesten later fysiotherapie doen dan de controlegroep - 1 meting na 6 maanden - 2 ^e injectie bevat meer bloedplaatjesconcentraat - geen verblinderende voorwaarden vrouwelijke deelnemers - <u>conclusie:</u> L-PRP kan effectief pijn verminderen op korte termijn

Auteur(s) en jaartal	Studie-design	Populatie omschrijving	Interventie/injecties	Uitkomstmaat	Meetmomenten	Resultaten	Opmerkingen
Lee et al. (17) 2013	Cohortstudy Prospective study Level 2	- 44 deelnemers - 19 mannen en 25 vrouwen - leeftijd tussen 19 en 63 jaar - gemiddelde leeftijd 43 jaar	- 27 ml bloed veneus bloed afgenomen - 3-4 ml. PRP injectie in knie - 2 injecties PRP met interval van 4 weken	- VAS	- baseline = niveau (N)1= voor 1e injectie - follow-up: - niveau 2 = 2e injectie - niveau 3= 2 maanden na 2e injectie - niveau 4 = 4 maanden na 2e injectie Niveau 5 = 6 maanden na 2e injectie	- VAS score: -N1 = 6.25 -N2 = 2,84 -N3 = 2.05 -N4 = 1.09 -N5 = 0,48 - Alle VAS-scores verschilden significant van de vorige VAS score en verbeterden tijdens de follow-up vs = versus -N1 vs N2 p= 0,000 -N2 vs N3 p= 0,009 -N3 vs N4 p= 0,000 -N4 vs N5 p= 0,003	- zwakke punten: - relatief kleine steekproef - korte follow-up - geen controlegroep - niet duidelijk of er leukocyten bij de PRP zitten - opmerking: - geen KL scale inclusie omdat pijn en kraakbeendikte geen duidelijke relatie hebben volgens onderzoekers - conclusie: - pijn verbeterde merkbaar binnen korte tijd - PRP injectie kan een effectieve en veilige methode van pijnreductie zijn

Auteur(s) en jaartal	Studie-Design	Populatie omschrijving	Interventie/injecties	Uitkomstmaat	Meetmomenten	Resultaten	Opmerkingen
Raeissadat et al. (9) 2013	Cohortstudy Prospective study Level 2	- 52 vrouwen en 4 mannen - gemiddelde leeftijd 56.9 jaar - gonartrose met pijn > 3 maanden - KL scale I-IV	- 35-40 ml bloed afgenomen - 4-6 ml L-PRP injectie (bevat leukocyten) - leukocytenconcentratie 5-10% per injectie - 2 injecties met 4 weken interval met concentratieverschil van PRP per injectie 1= 3-7.8x normaalwaarde 2= 2.4-8.6x normaalwaarde	- SF- 36 questionnaire - WOMAC	- baseline - follow-up: - na 4 weken - na 8 weken - na 24 weken Pt. Zijn bezocht voor beoordeling paracetamolgebruik, pijn , stijfheid en zwelling - na 6 maanden SF-questionnaire en WOMAC	- SF- 36 questionnaire op pijn - baseline: 49.95 - 6 maanden follow-up: 70.62 (p<0,05) - WOMAC score op pijn: - baseline: 8.36 - 6 maanden follow-up: 4.38 - significante verbetering op korte termijn (p=0,001)	- zwakke punten: - gebrek aan controlegroep - relatief weinig mannen - relatief kleine steekproef - 1 controle beschreven - opmerking: - concentratie PRP op effect niet eerder onderzocht tot publicatie(4-6x waarde zou als normaal gelden) - tot publicatiedatum is de hoeveelheid leukocyten alleen door onderzoekers vermeld in L-PRP - conclusie: - relatie tussen leeftijd en pijn (p=0,006) - L-PRP kan gewrichtspijn reduceren op korte termijn

Auteur(s) en jaartal	Studie-Design	Populatie omschrijving	Interventiejuncties	Uitkomstmaat	Meetmomenten	Resultaten	Opmerkingen
Filardo et al. (5) 2010	Cohortstudy Prospective study Level 2	- 57 mannen en 33 vrouwen tussen 24 jaar en 82 jaar - gemiddelde leeftijd 50,14 jaar - 66 deelnemers met monolaterale laesie - 24 deelnemers met bilaterale laesie - totaal <u>114 knieën</u> onderzocht - voorgeschiedenis: diverse oorzaken knieartrose - KL scale 0-IV	- 150 ml. bloed afgenomen - 20 ml PRP werd verdeeld in 4x 5ml. - 5 ml. PRP injectie direct (binnen 2 uur) - 3x 5ml. bij -30 gr. C. opgeslagen - ontdooid, bij 37 gr. C. 30 min. voor vervolg injectie geprepareerd - bloedplaatjes per injectie 6x toename ten opzichte van volbloed - injectie bevat 6,8 miljoen trombocyten (= 600% toename ten opzichte van volbloed) - pt. die na 12 maanden follow-up een herhaling van injectie(s) wilden konden dit kiezen	- IKDC	- baseline - follow-up: - na 2 maanden - na 6 maanden - na 12 maanden - na 24 maanden	IKDC objectieve score steeg: - baseline 47% - follow-up - 73% bij 2 maanden - 67% bij 6 maanden - 78% bij 12 maanden (p=0,0005) op verbetering - 59% bij 24 maanden (p=0,04) - van baseline tot eind follow-up significant beter (p=0.0014) - lengte en werking en gemiddelde duur van gunstige effecten was 11,8 maanden. - langdurig effect werd alleen gemeten bij - jonge pt. (p=0,00005) - mannen (p=0,002) - lagere kraakbeen degeneratie (p=0,0005)	- zwakke punten: - een extra behandeling met PRP tussen de follow-up van 12-24 maanden gepland voor enkele deelnemers, wat de uitkomst kan beïnvloeden - Veel diversiteit oorzaak en status artrose binnen subgroepen onderzocht (demografische variabelen) - geen controlegroep - geen aparte pijnscores - conclusie: - PRP heeft de potentie om pijn te reduceren of vertragen op korte termijn (p<0.0005)

Auteur(s) en jaartal	Studie-Design	Populatie omschrijving	Interventie/injecties	Uitkomstmaat	Meetmomenten	Resultaten	Opmerkingen
Patel et al. (13) 2013	RCT Double-blinded Level 1	- 78 deelnemers, (156 knieën) - Leeftijd, BMI, geslacht, mate gonartrose, lengte, gewicht zijn vergelijkbaar at baseline. - Niet genoemd door auteurs - 3 gerandomiseerde groepen - A= 54 knieën - B= 50 knieën - C= 52 knieën -Tijdens follow up in A 1 pt. uitgesloten (n=2) - in C 3 deelnemers uitgesloten (n=6) vooraf aan injectie	- A= 1 injectie met puur PRP (n=52) - B= 2 injecties met puur PRP met interval van 3 weken (n=50) - C= 1 injectie met zoutoplossing (placebogroep) - 100 ml veneus bloed afgenomen bij PRP- groep - 5 ml. bloed bij controlegroep afgenomen - deelnemers keken niet bij afname ivm blinding, wisten niet hoeveel bloed er afgenomen werd - leukocyten 100% filtering - ongeveer 8 ml. PRP per knie injectie	- WOMAC - VAS	- baseline - follow-up: - 1,5 maand na injectie - 3 maanden na injectie - 6 maanden na injectie	- <u>VAS scores</u> -groep A:baseline 4.54 , na 6 maanden follow-up naar 2.16 -groep B: baseline 4.54 naar 2.54 na 6 maanden follow-up -groep C: 4.57 baseline steeg naar 4.61 na 6 maanden follow-up -groepen A en B voordeel pijnvermindering significant (= P=0,001) -Groep C niet significant (p=0,598) -tussen A en B geen significant verschil (p=0.410) - <u>Pijnparameter WOMAC</u> - groep A.: baseline 10.18 daalde naar 3.74 en steeg naar 5.00 na 6 maanden follow-up (p=0.06) - groep B: baseline 10.62 en daalde naar 4.38 en steeg naar 6.18 na 6 maanden follow-up (A en B van baseline tot follow-up is significant groter dan groep C (p<0.01), -B en C tonen geen verschil in significantie onderling - Groep C: baseline 9.04 en stijgend naar 10.87 na 6 maanden follow-up (geen p- waarden	- <u>opmerkingen</u> - groep B kreeg in de 2e injectie een andere verhouding PRP ingespoten - stoffen die ter activering worden bijgevoegd kunnen schadelijke bijwerkingen geven - <u>zwakke punten</u> - bilateraal dezelfde injectie gegeven, beter was geweest als er per knie werd gerandomiseerd in plaats van per deelnemer - onderzoekers zelf noemen zwak punt: geen radiografische follow-up ter vergelijking - <u>sterk punt:</u> -3 gerandomiseerde groepen met placebo, 1 injectie en 2 injecties gevolgd - <u>conclusie:</u> - PRP kan op korte termijn verlichting van pijn geven - enkelvoudige injectie is even effectief als dubbele dosis. - hogere concentratie bloedplaatjes geeft meer ongemak en bijwerkingen in eerste week na injectie

Auteur(s) en jaartal	Studie-Design	Populatie omschrijving	Interventie/injecties	Uitkomstmaat	Meetmomenten	Resultaten	Opmerkingen
Jang et al. (15) 2011	Cohortstudy Prospective study Level 2	- 65 deelnemers - 53 vrouwen, 12 mannen - gemiddelde leeftijd 59.7 jaar (32-85 jaar) - 90- knieën (40 unilateraal en 25 bilateraal) - degeneratieve knieartrose met pijn in 1 of 2 knieën - KL scale I-III (apart onderzocht per schaal) - KL I = 38 knieën - KL II = 29 knieën - KL III = 15 knieën	- 65 deelnemers - 53 vrouwen, 12 mannen - gemiddelde leeftijd 59.7 jaar (32-85 jaar) - 90- knieën (40 unilateraal en 25 bilateraal) - degeneratieve knieartrose met pijn in 1 of 2 knieën - KL scale I-III (apart onderzocht per schaal) - KL I = 38 knieën - KL II = 29 knieën - KL III = 15 knieën	- VAS - IKDC	- baseline - follow-up: evaluatie na: - 1 maand - 3 maanden - 9 maanden - 12 maanden Gehele follow-up periode: 19.8 maanden na procedure (12-36 maanden) - geen loss-to-follow-up volgens onderzoekers	<u>VAS- score: gemiddeld</u> <u>-daalde</u> baseline =7.4 1 maand = 5.0 3 maanden = 4.5 6 maanden = 4.2 <u>-steeg</u> 9 maanden = 4.7 12 maanden = 5.0 (gemiddeld na 8.8 maanden een toename van pijn) (p<0,05) <u>VAS per KL groep</u> <u>- KL I groep:</u> baseline = 7.3 6 maanden = 3.3 12 maanden = 4.0 (gemiddelde na 9.9 maanden toename pijn) (p<0,05) <u>KL II groep:</u> baseline = 7.4 6 maanden =4.4 12 maanden = 5.3 (gemiddeld na 9.0 maanden toename van pijn) (p<0,05) <u>KL III groep:</u> baseline = 7.7 3 maanden = 5.3 6 maanden = 6.1 (gemiddeld na 5.6 maanden een toename van pijn) (p = 0.037 voor KL scale en VAS) <u>IKDC pijnparameters:</u> verbetering op alle onderdelen	<u>- zwakke punten:</u> niet gerandomiseerd relatief kleine steekproef - PRP concentraat :niet duidelijk is of leukocyten toegevoegd zijn of dat het puur PRP injecties zijn - wijze van bereiding PRP niet geheel duidelijk omschreven <u>- conclusie:</u> - PRP injectie kan bij vroege osteoarthritis in de knie pijn verminderen - gemiddelde verwachting pijnvermindering duurt 8.8 maanden

6. Discussie

Er is middels systematisch literatuuronderzoek getracht te achterhalen of inspuiting in de knie met PRP effect heeft op pijnvermindering bij mensen met gonartrose. In de onderzoeken komt duidelijk naar voren dat het bewijs voor de werkzaamheid van PRP nog in de kinderschoenen staat bij OA. Op basis van de resultaten van de geïncludeerde onderzoeken kan inspuiting met PRP een mogelijke meerwaarde zijn voor deze patiënten om zo de kwaliteit van leven te kunnen verbeteren. In de zeven onderzochte artikelen was de uitkomst van alle onderzoekers na de follow-up periode dat PRP pijn kan verminderen op korte termijn (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). De resultaten onderling zijn echter niet goed te vergelijken omdat er verschillende samenstellingen PRP zijn gebruikt. Daarnaast zijn er, zelfs binnen een aantal onderzoeken, verschillende volumes PRP gegeven (9, 13). Ook het aantal injecties, follow-up periode en bereidingswijze varieerden onderling (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). Eén enkel onderzoek heeft twee interventies tegelijk gegeven, waarvan er één ook een conservatieve methode is om pijn te bestrijden en kan derhalve niet goed worden vergeleken met de andere onderzochte methodes (12). Onderstaand worden de sterke en zwakke punten van de onderzoeken in de discussie besproken.

6.1 Sterke en zwakke punten van de onderzochte artikelen

Lee et al. hebben als enige onderzoekers geen eisen gesteld aan de mate of ernst via de KL scale, zij hebben als enige onderzoekers duidelijk vermeld dat, volgens de bestaande literatuur, kniepijn wel in relatie staat met OA maar dat de pijnvering niet hoeft samen te hangen met de dikte van het kraakbeen of de mate waarin het kraakbeen is verdwenen (17). Jang et al. denken hier anders over, zij maakten een onderverdeling in het cohortonderzoek. Deze uitkomsten laten zien dat de VAS pijnscore van de KLIII groep van baseline 7,7 naar 5,6 in de follow-up gaat. Vergelijkend is de VAS in scale KL scale I naar 4,2 gedaald terwijl bij Lee et al de VAS op baseline 6,25 was en na 6 maanden follow-up naar 0.48 daalde (15, 17). Het niet goed definiëren van de ernst van de gonartrose kan een vertekening geven (bias) van de onderzoeksresultaten. De andere onderzoekers hebben geen duidelijke onderverdeling gemaakt van deze ernst, wat onderling vergelijken van de onderzochte populatie moeilijk maakt.

In vier onderzoeken is PRP zonder leukocyten onderzocht, echter de resultaten kunnen niet goed naast elkaar gelegd worden (5, 13, 15, 17). Om de onderzoeksresultaten te kunnen reproduceren zou er een gelijk volume met PRP in een gelijke verhouding van het PRP gegeven moeten worden. Zelfs binnen één onderzoek werden er verschillende hoeveelheden gegeven tijdens de interventieperiode. Patel et al. gaven binnen één onderzoek de twee interventiegroepen 8 ml. puur PRP, echter de concentraties van de trombocyten in de PRP verschilden per gegeven injectie, dit om te kijken of een

hogere dosis een ander resultaat zou opleveren. Deze PRP injecties zijn gegeven met een interval van drie weken. Om dit resultaat te vergelijken zou er tijdens de follow-up geen andere interventie aanwezig moeten zijn, dit kan de uitkomsten veranderen en maakt het onderzoek minder vergelijkbaar (13). Bovendien werd in het onderzoek van Patel et al. bilateraal dezelfde injectie gegeven. Niet duidelijk staat in dit gerandomiseerd onderzoek omschreven of beide knieën getroffen waren door artrose, dat is een zwak punt in dit onderzoek, beter was geweest als er per knie gerandomiseerd werd, zo concludeerden Patel et al. zelf (13).

De hoeveelheid PRP en het concentraat ervan zou invloed kunnen hebben op het genezingsproces. Alle onderzoeken bevestigen dat, echter geen van de onderzoeken heeft een zelfde hoeveelheid gebruikt omdat er nog geen consensus bestaat wat de beste manier en verhoudingen zouden moeten zijn. Dat gegeven bemoeilijkt tevens het naast elkaar leggen van de resultaten. Zoals eerder vermeld hebben Patel et al. dit willen onderzoeken door de tweede injectie PPR met een andere concentratie bloedplaatjes te geven (13). Er werd alleen niet duidelijk aangegeven wát precies het verschil in volume met de eerste injectie was (13). Een sterk punt in dit onderzoek is echter dat dit een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek is met een controlegroep en dat de VAS score vanaf baseline tot eind follow-up goed beschreven is (13). Ook in het onderzoek van Raeissadat et al. wordt van twee verschillende concentraten gesproken, zij voegden echter leukocyten toe aan de PRP (9). De eerste L-PRP injectie bevat 3 tot 7.8 keer de normaalwaarde van volbloed en de tweede L-PRP injectie bevatte 2.4 tot 8.6 keer de normaalwaarde van volbloed. Hier zijn 'ongeveer' waarden aangegeven wat reproduceerbaarheid van het onderzoek bemoeilijkt en vergelijk met het onderzoek van Patel et al. niet mogelijk maakt (9, 13). Dit heeft waarschijnlijk te maken met de weinig exacte methode waarop PRP wordt bereid. Filardo et al. zijn de enige onderzoekers die het aantal bloedplaatjes (6,8 miljoen) hebben vermeld per injectie wat een toename van 600% van het volbloed is maar geen van de andere zes onderzoeken heeft dit gegeven verwerkt zodat vergelijken niet mogelijk is (5).

Van de onderzoekers die leukocyten hebben toegevoegd aan de PRP zijn Rayegani et al. en Raeissadat et al. vergelijkbaar qua volume, dit werd gesteld op 4-6 ml per injectie (9, 12). Doch er zijn verschillen aanwezig in het concentraat van de leukocyten, Rayegani et al. omschreven dat er 5-10% leukocyten werden toegevoegd terwijl de andere onderzoekers van 10-20% spreken (9, 12). Eerder werd besproken dat Raeissadat et al. twee injecties met verschillende concentraten hebben gegeven teneinde te onderzoeken of dit afwijkende resultaten zou geven. Dit is binnen het bestaande cohortonderzoek gedaan. Raeissadat et al. hebben hiervoor geen aparte controlegroep gebruikt (9). Uit de follow-up kan niet duidelijk worden opgemaakt vanaf welk moment de scores op pijn veranderden, deze zijn alleen vanaf de baseline tot aan eind follow-up gegeven. De gegevens over de tussentijdse follow-up van vier, acht en 24 weken ontbreken (9).

Wat betreft de samenstelling van de L-PRP die in het cohortonderzoek van Mangone et al. is onderzocht zijn geen procentuele gegevens van de leukocyten gegeven. Zij vermeldden alleen dat er leukocyten in het concentraat van 2,5 ml aanwezig zijn en dat de bloedplaatjeswaarden ten opzichte van volbloed 3 tot 5 keer hoger is (3). De VAS in rust en VAS in beweging werd door deze onderzoeker apart en vanaf baseline tot aan einde follow-up goed omschreven (3). De zes andere onderzoeken hebben dit niet gescheiden (5, 9, 12, 13, 15, 17).

In het onderzoek van Rayegani et al. krijgen de deelnemers in de beide cohortonderzoeken fysiotherapeutische oefeningen voorgeschreven, de interventiegroep met L-PRP begint hier na één week mee terwijl de groep die geen PRP interventie toegewezen kreeg direct vanaf baseline startte met fysiotherapie (12). Fysiotherapie staat bekend als een conservatieve therapie op pijn bij gonartrose wat de uitkomst moeilijk doet vergelijken met andere onderzoeken. Er worden twee therapieën tegelijk aangeboden en dat kan contaminatie van de resultaten geven. In beide groepen werd een verbetering op pijn geconstateerd echter de korte termijn resultaten waren beter bij de interventiegroep met L-PRP (12).

Alle groepen hadden een ontmoedigingsbeleid voor het gebruik van NSAID's tijdens de follow-up (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17). Als pijnstilling werd paracetamol toegestaan in twee onderzoeken (3, 13). Paracetamol met codeïne werd toegestaan in twee andere onderzoeken (12, 13). De pijnuitkomstmaten zijn derhalve minder betrouwbaar voor deze onderzoeken.

Zes artikelen maakten gebruik van meerdere uitkomstmaten om hun resultaten te meten (3, 9, 12, 13, 15). Alleen door Lee et al. werd gebruik gemaakt van één uitkomstmaat, de VAS (17). Daarnaast hebben Mangone et al. en Patel et al. WOMAC gebruikt, waarvan alleen Patel et al. de pijnparameters apart hebben omschreven (3,13). Follow-up in tijd verschilt aanzienlijk in deze groepen. De uitkomsten zijn significant ($p < 0,05$) gebleken maar onderling vergelijk is niet goed mogelijk (3, 13, 17). Raeissadat et al. en Rayegani et al. meten de pijn zowel met de SF-36 questionnaire en WOMAC waarbij Rayegani et al. de pijnparameters op de SF-36 questionnaire niet apart hebben benoemd (9, 12). De waarden werden gegeven vanaf baseline tot eind follow-up (9, 12). Het niet tussentijds registreren van de pijnparameters in de tussentijdse follow-up periode kan een vertekend beeld geven op de lange- en korte termijn werking van PRP op pijn. De validiteit van het onderzoek zou beter gewaarborgd zijn als dit goed genoteerd werd.

Pijnvermeerdering in de eerste week na de PRP injectie kwam in twee onderzoeken naar voren (12, 15). Rayegani et al. noemden als mogelijke reden dat de L-PRP zelf de oorzaak zou kunnen zijn, ze veronderstelden dat de killercellen (leukocyten) betrokken zouden kunnen zijn bij de pijn (12). Jang et

al. hebben de pijnervaring die direct optreedt na injectie ook beschreven en deze conclusie vergeleken met andere onderzoeken en suggereerden dat de PRP een milde ontstekingsreactie geeft in de synoviale ruimte. Het volume in deze ruimte neemt toe wat tevens een mogelijke oorzaak kunnen zijn voor de pijntoename in de eerste dagen na PRP injectie, aldus de onderzoekers (15). Hierbij hebben zij direct een kanttekening geplaatst over de hoeveelheid PRP die gebruikt zou moeten worden, het volume zou niet te groot moeten zijn volgens Jang et al. (15).

De follow-up periode zoals genoemd was verschillend bij de onderzoeken. Vier onderzoeken hebben de deelnemers over langere tijd (twaalf maanden of meer) gevolgd (9, 12, 13, 17). Hierbij werd onderzocht of PRP over een langere periode pijnverlichting zou kunnen geven. In één onderzoek werd de deelnemers na twaalf maanden een extra interventie aangeboden om het positieve effect over langere tijd aan te houden (5). De resultaten van dit onderzoek zijn derhalve moeilijk te vergelijken met de andere onderzoeken. Zes maanden werd als relatief kort omschreven in drie onderzoeken echter de resultaten laten zien dat de pijn significant ($p < 0,05$) gedaald is ten opzichte van de baseline (3, 5, 15). De uitkomst van alle artikelen die geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie zijn het er over eens dat er een pijnvermindering bewerkstelligd werd in de knie bij gonartrose door injectie met platelet-rich plasma. In het geval van een placebogroep of een groep die onthouden werd van PRP was het resultaat op pijnvermindering stukken minder, volgens de uitkomsten (3, 5, 9, 12, 13, 15, 17).

6.2 Beoordeling methodologische kwaliteit

De geselecteerde onderzoeken zijn beoordeeld op hun methodologische kwaliteit aan de hand van de criteria beschreven in het boek van Wouters en van Zaalen (20). Dit is beknopt samengevat in tabel 1 en tabel 2, hoofdstuk 5.5.1 en 5.5.2. Met deze gegevens kan geconcludeerd worden dat er één dubbelblind gerandomiseerd onderzoek is geïnccludeerd, wat als level 1 evidence aangemerkt kan worden (13). Omdat niet alle onderzoeken dezelfde uitkomstmaten hebben zijn de resultaten niet goed onderling vergelijkbaar. Geslacht van de deelnemers, BMI en leeftijd zijn uiteenlopend en niet overal goed vermeld, Patel et al. hebben in hun RCT zelfs geen gegevens hierover verstrekt.

RCT's zijn hoger van evidence en krijgen level 1 betrouwbaarheid, terwijl de Cohortonderzoeken in de prospective studies met Level 2 beoordeeld worden (tabel 1, tabel 2). Zes onderzoeken hebben het significantieniveau op $p < 0,05$ gesteld (3, 5, 9, 12, 13, 17), een onderzoek heeft de betrouwbaarheidsinterval expliciet apart vermeld op 95% (15). De artikelen van Patel et al. en van Lee et al. wezen in dezelfde richting. Zij hebben om de heldere resultatenbeschrijving middels de VAS in dit onderzoek zwaarder meegewogen in de uiteindelijke conclusievorming van deze systematische literatuurstudie (13, 17).

In de bestaande literatuur is tot op heden, met betrekking tot gonartrose en inspuiting met PRP als behandeling op pijnvermindering, geen eenduidigheid onderling te vinden om deze pijn te meten en vast te leggen. De reden dat naast de VAS de metingen met WOMAC, IKDC en SF-questionnaire zijn toegevoegd aan deze literatuurstudie is dat deze allen betrekking hebben op de knie en op knieartrose en een aparte pijnschaal als onderdeel hebben. Deze pijnschalen werden niet in iedere onderzochte studie even goed beschreven of apart vermeld tijdens de follow-up. Dit gedeelte is een zwak punt in deze systematische literatuurstudie.

6.3 Toepasbaarheid binnen de podotherapie

In de podotherapeutische praktijk komen mensen met kniepijn als gevolg van gonartrose. PRP injectie, al dan niet gecombineerd met toevoeging van leukocyten, is een redelijke nieuwe behandelmethode voor gonartrose en pijn. Er kan in elk geval voorzichtig gesteld worden dat PRP pijn kan verminderen op korte termijn en dat er geen tot weinig bijwerkingen zijn in dit lichaamseigen product. De behandeling zelf is door podotherapeuten (nog) niet uit te voeren in de praktijk omdat er teveel medische handelingen verricht moeten worden om tot een PRP concentraat te komen. Gezien de resultaten zou deze poliklinische behandeling een aanbeveling kunnen zijn als conservatieve therapie bij gonartrose en pijn. De podotherapeut kan dit advies uitbrengen aan patiënten die pijn en loopproblemen hebben als gevolg van gonartrose.

6.4 Suggestie voor vervolgonderzoek

Voor vervolgonderzoek zou er één protocol aanbevolen kunnen worden met betrekking tot bereiding van het PRP om meer duidelijkheid te krijgen in de werkzaamheid. Er zouden gerandomiseerde groepen gevolgd kunnen worden die geïnjecteerd worden met dezelfde hoeveelheid trombocyten in het concentraat. Gelijke volumes die geïnjecteerd worden zouden ook een beter vergelijkbaar resultaat laten zien. Concentraten die leukocyten bevatten zouden in een gerandomiseerd onderzoek naast die van puur PRP gebruikt kunnen worden om te vergelijken of er verschillende uitkomsten zijn. Tevens is er een aanbeveling om pijn met eenzelfde meetinstrument te meten. Daarnaast zou de follow-up van een zelfde lengte moeten zijn, evenals de meetmomenten in deze follow-up voor een betrouwbaarder resultaat van het onderzoek. Op deze manier zou de ideale bereiding van PRP onderzocht kunnen worden.

7. Conclusie

Door middel van systematisch literatuuronderzoek is getracht een antwoord te vinden op de vraag:

Wat is het effect van inspuiting met platelet-rich plasma op pijn in de knie bij mensen met knieartrose?

Er zijn aanwijzingen dat PRP injectie pijn kan reduceren. Op korte termijn is er een positief effect hierop waargenomen en er zijn aanwijzingen dat PRP een behandeling is met geen tot weinig bijwerkingen in een poliklinische setting. PRP zou door de podotherapeut aanbevolen kunnen worden als een conservatieve behandeling bij patiënten met gonartrose en pijn die loopproblemen hebben.

8. Literatuurlijst

1. Verhaar JAN & Mourik van JBA. Orthopedie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2008
2. www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/artrose/omvang, bezocht op 9 feb. 15
3. Mangone G, Orioli A, Pinna A, Pasquetti P. Infiltrative treatment with platelet rich plasma (PRP) in gonarthrosis. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2014;11(1):6
4. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: Intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2010;18(4):472-9.
5. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2011;19(4):528-35.
6. Gosens T. Is autobloot plasma de oplossing in de behandeling van weke delen en kraakbeenletsels? NVTP 2011
7. Arnoczky SP, Delos D, Rodeo SA. What is platelet-rich plasma? Operative Techniques in Sports Medicine. 2011;19(3):142-8.
8. Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, Krauspe R (2009) Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 17:152–160
9. Raeissadat SA, Rayegani SM, Babaee M, Ghorbani E. The effect of platelet-rich plasma on pain, function, and quality of life of patients with knee osteoarthritis. Pain research and treatment. 2013;2013:165967.
10. Ross JA. Platelet-rich Plasma-Does it really work? American Academy of Podiatric Sports Medicine. 2014;3:122-127
11. Harmon KG & Rao AL The use of platelet-rich plasma in the nonsurgical management of sports injuries: hype or hope? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;1:620-626
12. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra-articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. Orthopedic reviews. 2014;6(3):5405.
13. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: A prospective, double-blind, randomized trial. Am J Sports Med. 2013;41(2):356-64.
14. www.orthoscores.nl .Orthopedische uitkomstmaten/knie, bezocht op 4 februari 2015
15. Jang S, Kim J, Cha S. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 2013;23(5):573-80.
16. Chang K, Hung C, Aliwarga F, Wang T, Han D, Chen W. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: A systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(3):562.
17. Lee KS, Shetty AA, Kim SJ, Kim YJ, Jun YJ, Choi NY, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in patients with knee pain of articular cartilage origin (degenerative chondropathy and early OA). Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2013;10(6):329-35.
18. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2011;19(5):863-4
19. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: Single- versus double-spinning approach. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2012;20(10):2082-91
20. Wouters E, Van Zaalen Y. Praktijkgericht onderzoek in de paramedische zorg. Bussum: 2011