



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg 1

Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie
& IC

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

2017009103

Datum 8 maart 2017
Betreft Rapport fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie,
reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia)
met motorische uitval

Contactpersoon

Onze referentie
2017009103

Geachte mevrouw Schippers,

Per brief van 6 november 2015 hebt u het Zorginstituut gevraagd om een drietal rapporten over fysio- en oefentherapie. Op 1 maart 2016 rapporteerden wij over gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens. Inmiddels zijn maximaal 37 behandelingen superviseerde oefentherapie bij deze aandoening opgenomen in de basisverzekering. Op 20 december 2016 bracht het Zorginstituut het 'Systeemadvies fysio- en oefentherapie. Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg' aan u uit. Per brief van 14 februari 2017 hebt u aan de Voorzitter van de Tweede Kamer aangegeven dat u dit advies op hoofdlijnen volgt. Voor het in dat systeemadvies geschetste overgangsscenario hebben wij inmiddels een stuurgroep ingericht waarin vertegenwoordigers van belanghebbende partijen participeren.

In zijn vergadering van 6 maart 2017 heeft de Raad van Bestuur het rapport 'Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval' vastgesteld. De adviezen die het Zorginstituut in dit rapport geeft, moet worden gezien in samenhang met het hiervoor genoemde systeemadvies over fysio- en oefentherapie.

- **Advies over oefentherapie bij artrose aan heup en knie**
Wij adviseren u om voor artrose aan heup en knie maximaal 12 behandelingen oefentherapie per periode van 12 maanden in de basisverzekering op te nemen. Het gaat hierbij om oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut, waarbij de behandelperiode veelal 8-12 weken zal bedragen. De interventie voldoet aan de pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) en opname in de basisverzekering leidt op jaarbasis tot een positief substitutie-effect van € 5 miljoen, voornamelijk als gevolg van uitstel van protheseplaatsingen.

Onder verwijzing naar ons eerdere systeemadvies, adviseren wij u specifiek ook voor deze interventie de NZa te vragen om samen met de patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en zorgaanbieders te kijken naar een andere wijze van bekostiging van de te verzekeren prestatie en die andere bekostigingswijze ook in de praktijk te testen.

Zorginstituut Nederland
Zorg 1

Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie
& IC

Als u besluit oefentherapie bij artrose aan heup en knie in de basisverzekering op te nemen, betreft het Zorginstituut dit onderwerp in het evaluatieonderzoek dat wij in ons eerdere systeemadvies hebben aangekondigd.

Datum
8 maart 2017

Onze referentie
2017009103

- Advies over oefentherapie bij reumatoïde artritis en spondyloartritis
Wij adviseren u oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij reumatoïde artritis en spondyloartritis niet op te nemen in de basisverzekering. Het Zorginstituut is van oordeel dat deze zorg niet bewezen effectief is (niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk).

Het is van belang dat er naast ervaringsgegevens van zorgaanbieder en patiënten methodologisch goed onderzoek plaatsvindt naar de effectiviteit van kortdurende fysio- en oefentherapie. In ons systeemadvies adviseerden wij u om dergelijk onderzoek binnen bestaande onderzoeksprogramma's te prioriteren dan wel hiervoor additionele middelen beschikbaar te stellen. Wellicht dat hiervoor mogelijkheden bestaan binnen het nu lopende traject om te komen tot bestuurlijke afspraken met de paramedische beroepsgroepen.

Een andere mogelijkheid biedt wellicht de recent door u aangekondigde herinrichting van de regeling voor voorwaardelijke toelating Binnen de huidige randvoorwaarden kan onderzoek naar de effectiviteit van kortdurende gesuperviseerde oefentherapie geen kandidaat zijn voor voorwaardelijke toelating, aangezien kortdurende fysio- en oefentherapie uitgesloten zorg betreft.

- Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval
Wij stellen voor dit onderwerp te verbreden met andere indicaties die gerelateerd zijn aan rugklachten, zoals aspecifieke lage rugklachten of hernia zonder motorische uitval. Deze leidt tot betere aanknopingspunten voor bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten van fysio- en oefentherapie. Een aanpak die zich 'beperkt' tot het radiculair syndroom met motorische uitval verdient niet de voorkeur, omdat merendeel van de patiënten met deze indicatie, conform vigerende richtlijnen, worden verwezen naar de neuroloog en een deel van die patiënten wordt geopereerd. Wij zullen onze stuurgroep, die is ingesteld voor de verdere uitwerking van het vervolgtraject van ons eerdere systeemadvies, adviseren deze bredere aanpak te prioriteren.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup
en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis
en radiculair syndroom (hernia) met
motorische uitval

Datum 6 maart 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2016127730

Contactpersoon

Auteur(s)

Afdeling Zorg – team Bewegen

Uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Uitvoeringstoets en dit rapport—7
1.3	Eerdere rapporten Zorginstituut—7
1.3.1	Gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens—8
1.3.2	Systeemadvies fysio- en oefentherapie—8
1.3.3	Reactie minister op systeemadvies—9
1.4	Opbouw van dit rapport—9
2	Beoordeling artrose aan heup en knie—11
2.1	Inleiding—11
2.2	Verbetersignalement—11
2.3	Beoordeling effectiviteit—12
2.4	Beoordeling kosteneffectiviteit—13
2.5	Beoordeling noodzakelijkheid—15
2.5.1	Inleiding—15
2.5.2	Ziektelast—15
2.5.3	Noodzakelijk te verzekeren—16
2.6	Beoordeling uitvoerbaarheid—17
2.6.1	Haalbaarheid—17
2.6.2	Houdbaarheid - Budgetimpactanalyse—17
2.6.2.1	Kosten oefentherapie—17
2.6.2.2	Substitutie-effecten—18
2.6.2.3	Conclusie—18
2.6.2.4	Enkele opmerkingen bij de conclusie—19
2.7	Conclusie en advies Zorginstituut—19
3	Beoordeling reumatoïde artritis en spondyloartritis—21
3.1	Inleiding—21
3.2	Reumatoïde artritis en spondyloartritis—21
3.2.1	Reumatoïde artritis—21
3.2.2	Spondyloartritis—22
3.3	Beoordeling effectiviteit oefentherapie bij RA—23
3.4	Beoordeling effectiviteit oefentherapie bij SpA—24
3.5	Conclusie en advies Zorginstituut—25
4	Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval—27
4.1	Inleiding—27
4.2	Fysio- en oefentherapie bij verschillende rugaandoeningen—27
4.2.1	Hernia met motorische uitval—27
4.2.2	Hernia zonder motorische uitval—29
4.2.3	Aspecifieke rugklachten—29
4.3	Conclusie Zorginstituut—31
5	Consultatie belanghebbende partijen—33
5.1	Geconsulteerde partijen—33
5.2	Ontvangen reacties—33

6 Adviescommissie Pakket—39

7 Advies Zorginstituut—41

7.1 Artrose aan heup en knie—41

7.2 Reumatoïde artritis en spondyloartritis—41

7.3 Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval—42

8 Vaststelling—43

Bijlage 1: Brief van de minister van VWS d.d. 6 november 2015

Bijlage 2: Wettelijk kader en bekostigingssystematiek

Bijlage 3: Beoordelingswijze Zorginstituut

Bijlage 4: Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk artrose aan heup en knie

Bijlage 5: Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk reumatoïde artritis

Bijlage 6: Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk spondyloartritis

Bijlage 7: Budgetimpactanalyse artrose aan heup en knie

Bijlage 8: Ontvangen consultatiereacties

Samenvatting

Inleiding

Per brief van 6 november 2015 heeft de minister van VWS het Zorginstituut gevraagd om een beschouwing over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van fysio- en oefentherapie in de Zorgverzekeringswet (systeemadvies) of fysio- en oefentherapie bij enkele aandoeningen vanaf de eerste behandeling de Zvw moet worden opgenomen. Dit omdat de beperkte omvang van de aanspraak in de Zorgverzekeringswet zou leiden tot een aantal ongewenste ontwikkelingen, zoals het uitwijken naar duurder zorg die wel verzekerd is. In dit rapport adviseert het Zorginstituut over de inzet van fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom met motorische uitval. Het Zorginstituut merkt op dat zijn advisering over deze onderwerpen ook moet worden gezien in samenhang met het in december 2016 uitgebrachte systeemadvies over fysio- en oefentherapie¹.

Advies over oefentherapie bij artrose

Zorginstituut Nederland adviseert de minister van VWS om voor artrose aan heup en knie maximaal 12 behandelingen oefentherapie per periode van 12 maanden in de basisverzekering op te nemen. Het gaat hierbij om oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut, waarbij de behandelperiode veelal 8-12 weken zal bedragen.

De interventie voldoet aan de pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) en opname in de basisverzekering leidt op jaarbasis tot een positief substitutie-effect van € 5 miljoen, voornamelijk als gevolg van uitstel van protheseplaatsingen.

Het Zorginstituut is van oordeel dat de oefentherapie bij artrose voor heup en knie een goede kandidaat is voor een praktijktest met een andere wijze van bekostiging, onder meer omdat een deel van de zittingen in groepsverband zou kunnen plaatsvinden. Wij adviseren de minister van VWS daarom om de NZa te vragen om samen met de patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en zorgaanbieders te kijken naar een andere wijze van bekostiging van de te verzekeren prestatie en die andere bekostigingswijze ook in de praktijk te testen.

Advies over oefentherapie bij reuma

Op het gebied van de reumatoïde artritis en spondyloartritis concludeert het Zorginstituut dat de effectiviteit van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapie niet bewezen is. Om die reden adviseert het Zorginstituut de minister van VWS de interventie niet in de basisverzekering te nemen.

Methodologisch goed onderzoek van voldoende omvang naar effectiviteit van fysio- en oefentherapie is veelal niet voorhanden. Het ontbreekt de betrokken partijen aan middelen om dergelijk onderzoek te financieren. Wij adviseren de minister van VWS na te gaan of voor dit effectiviteitsonderzoek een financieringswijze kan worden gevonden, bijvoorbeeld in het kader van het lopende traject van bestuurlijk afspraken op het terrein van de paramedische zorg of in het kader van de (herinrichting van de) regeling voor voorwaardelijke toelating.

¹ Systeemadvies fysio- en oefentherapie – Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg, Zorginstituut Nederland, december 2016.

Advies radiculair syndroom met motorische uitval

Zorginstituut Nederland komt tot de conclusie een beperking van de aanpak tot het radiculair syndroom met motorische uitval niet de voorkeur verdient. Het merendeel van de patiënten met deze indicatie, conform vigerende richtlijnen, verwezen naar de neuroloog. Dit in tegenstelling tot andere indicaties die gerelateerd zijn aan rugklachten, zoals aspecifieke lage rugklachten of hernia zonder motorische uitval, die betere aanknopingspunten lijken te bieden voor bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten van fysio- en oefentherapie. Wij adviseren betrokken partijen (patiëntenorganisaties, zorgaanbieders en zorgverzekeraar) deze bredere aanpak te prioriteren in het vervolgtraject (het groeiscenario) dat wij hebben beschreven in het systeemadvies fysio- en oefentherapie van december 2016.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In de Zorgverzekeringswet (Zvw) is de aanspraak op fysio- en oefentherapie beperkt opgenomen. Na een aanvankelijk onbeperkte vergoeding, heeft sinds medio jaren negentig een aantal pakketbeperkingen plaatsgevonden die vooral vanuit het oogpunt van kostenbeheersing zijn genomen. De huidige te verzekeren prestatie kent voor volwassenen een limitatieve (gesloten) omschrijving van aandoeningen waarbij fysio- en oefentherapie ten laste van de basisverzekering kan worden vergoed. Daarbij geldt voor volwassenen dat de eerste 20 behandelingen voor eigen rekening komen (geen noodzakelijk te verzekeren zorg zijn), met uitzondering van bekkenfysiotherapie bij urine incontinentie (per 2011) en gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens (per 2017).

De huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie leidt, samen met de wijze van bekostiging waarin zittingen het leidend principe zijn, tot een aantal knelpunten in de uitvoeringspraktijk.

In het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen van 18 juni 2015 heeft de vaste commissie de aandacht van de minister van VWS gevraagd voor het feit dat de huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie kan leiden tot substitutie naar zwaardere vormen van zorg, bijvoorbeeld operaties en ziekenhuisopnamen. Claudicatio intermittens (zie tweede vraag in de uitvoeringstoets) werd hierbij als voorbeeld genoemd.

1.2 Uitvoeringstoets en dit rapport

Op 6 november 2015 heeft de minister van VWS het Zorginstituut gevraagd om een drietal adviezen over de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie (bijlage 1).

Het betreft:

1. een advies over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysiotherapie in het Zvw-pakket (na de zomer 2016);
2. een advies over de mogelijke instroom van de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens (voor 1 april 2016);
3. een advies over de vergoeding vanuit de basisverzekering van de eerste behandelingen fysiotherapie bij artrose van heup en knie, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval (begin 2017).

Dit rapport gaat over de derde adviesvraag van de minister. In de beantwoording van deze vraag betrekken wij het toekomstperspectief dat wij hebben geschetst in het systeemadvies over fysio- en oefentherapie dat wij op 20 december 2016 hebben uitgebracht aan de minister van VWS² (zie 1.3.2.).

1.3 Eerdere rapporten Zorginstituut

Het Zorginstituut heeft eerder twee rapporten uitgebracht over onderdelen van de uitvoeringstoets, namelijk over gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens en een systeemadvies over de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie.

² Systeemadvies fysio- en oefentherapie – Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg, Zorginstituut Nederland, december 2016.

1.3.1 *Gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens*

In zijn rapport over gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens³ heeft het Zorginstituut zich beperkt tot een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk en het in beeld brengen van de substitutie-effecten, die zouden kunnen optreden als deze interventie in de basisverzekering zou worden opgenomen. Deze beperking achtte het Zorginstituut noodzakelijk omdat wij, als wij in dat advies al uitspraken hadden gedaan over andere pakketcriteria, vooruit zouden lopen op ons (integrale) advies over het systeem van de te verzekeren prestatie (zie 1.3.2).

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen als effectieve behandeling kan worden beschouwd bij claudicatio intermittens en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Een effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit 29-46 behandelingen verspreid over een jaar, waarbij de behandeldoelen zoals beschreven in de KNGF-richtlijn worden nageleefd. De potentiële opbrengst van de eventuele opname van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens in de basisverzekering bedraagt € 21,5 miljoen op jaarbasis.

De regelgever heeft besloten om met ingang van 1 januari 2017 maximaal 37 behandelingen (vanaf de eerste behandeling) gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens gedurende maximaal 12 maanden in de basisverzekering op te nemen.

1.3.2 *Systeemadvies fysio- en oefentherapie*

Op 20 december 2016 heeft het Zorginstituut advies uitgebracht over verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysio- en oefentherapie in het Zvw-pakket⁴.

In dat advies constateerde het Zorginstituut dat de huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie, samen met de wijze van bekostiging waarin zittingen het leidende principe zijn, leidt tot een aantal knelpunten in de uitvoeringspraktijk. Het gaat onder meer om het uitwijken naar duurdere vormen van zorg (bijvoorbeeld operaties en ziekenhuisopnamen) en om uitstel of zelfs het afzien van zorg.

Wij adviseerden de minister van VWS om, als dat haalbaar blijkt te zijn, de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie op een andere manier in de Zvw te omschrijven. Die andere manier is een zogenoemde open omschrijving van de aanspraak waarbij, net als bij (bijna) alle andere Zvw-zorg, de inhoud en omvang van de te verzekeren zorg worden bepaald door de wettelijke criteria 'plegen te bieden' en 'stand van de wetenschap en praktijk'. Om de haalbaarheid van ons voorstel te onderzoeken adviseert het Zorginstituut een overgangstraject te starten en te evalueren.

Gedurende het overgangstraject is het noodzakelijk dat zorgaanbieders en patiëntenorganisaties, vanuit het perspectief van de patiënt, gezamenlijk kwaliteitstandaarden ontwikkelen, waarin goede en effectieve zorg wordt beschreven en onderbouwd. Daarnaast moeten zij informatiestandaarden en meetinstrumenten voor de kwaliteit van zorg ontwikkelen en afspraken maken over de implementatie en borging daarvan.

³ Rapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens, Zorginstituut Nederland, 29 februari 2016.

⁴ Systeemadvies fysio- en oefentherapie – Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg, Zorginstituut Nederland, december 2016.

Wanneer kwaliteitstandaarden beschikbaar komen, beoordelen wij of de daarin beschreven goede en effectieve zorg kan worden openomen in de basisverzekering en brengen daarover advies uit aan de minister van VWS. Dit doen wij met toepassing van de pakketcriteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. Als de regelgever vervolgens besluit de aanspraak op fysio- en oefentherapie vanuit de basisverzekering te wijzigen, brengen wij door middel van een evaluatieonderzoek de effecten hiervan in beeld, ook voor wat betreft de toegankelijkheid en betaalbaarheid.

Omdat een deel van de geconstateerde knelpunten in de uitvoeringspraktijk (mede) voortvloeit uit de bekostiging, adviseerden wij de minister van VWS ook de NZa te vragen om samen met de zorgaanbieders, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars te onderzoeken welke andere bekostigingsmogelijkheden passend en haalbaar zijn en die in de praktijk te testen.

In een vervolgadvisie zullen wij integraal afwegen of een nieuwe balans tussen goede zorg, de toegankelijkheid en de betaalbaarheid ervan kan worden bereikt en zullen wij adviseren of de overstap naar een open omschrijving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie kan worden gezet. Dit doen wij op basis van de uitkomsten van het evaluatieonderzoek, de resultaten van de praktijktest met een andere wijze van bekostiging en een nieuwe budget-impactanalyse.

1.3.3 *Reactie minister op systeemadvies*

In haar brief van 14 februari 2017 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer heeft de minister van VWS aan het systeemadvies te volgen. Enkele hoofdlijnen:

- De minister vraagt het Zorginstituut de regierol op zich te nemen bij het ontwikkelen van kwaliteitsstandaarden voor die behandelingen waarbij substitutiewinst is te behalen. Indien het Zorginstituut na toetsing aan de pakketcriteria en raming van de substitutiewinst positief adviseert over opname in het basispakket, kan daar in de toekomst over worden besloten conform de bij de pakketopname van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens gevolgde procedure.
- De minister verzoekt het Zorginstituut in de zomer van 2017 een concreet plan van aanpak voor te leggen ter uitvoering van de voorstellen in het systeemadvies. Daarnaast vraagt de minister het Zorginstituut jaarlijks een tussenrapportage over de aanpak en het proces uit te brengen. Op basis van die tussenrapportages kan dan zo nodig besloten worden tot bijstelling van de aanpak of het proces.
- Omdat de aanpak met het ontwikkelen van kwaliteitsstandaarden en de daarop volgende advisering door het Zorginstituut nog moet starten en plaatsvinden, is een uitspraak van de minister over de eindsituatie zoals die in grote lijnen in het systeemadvies wordt geschetst nog niet aan de orde.

1.4 **Opbouw van dit rapport**

In hoofdstuk twee vindt u onze beoordeling aan de pakketcriteria van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij artrose aan heup en knie. Onze beoordeling van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij reumatoïde artritis en spondyloartritis beschrijven wij in hoofdstuk drie. In hoofdstuk vier gaan wij nader in op fysio en oefentherapie bij verschillende rugklachten, waaronder het radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval. De hoofdstukken ver tot en met zes sluiten wij steeds af met onze conclusies en ons advies.

De ontvangen consultatiereacties van belanghebbende partijen hebben wij in hoofdlijnen opgenomen en becommentarieerd in hoofdstuk vijf. Hoofdstuk zes bevat het advies van de Adviescommissie Pakket aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut en in hoofdstuk zeven formuleert het Zorginstituut zijn advies.

In bijlage twee geven wij een beschrijving van respectievelijk het wettelijke kader en de bekostigingssystematiek van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie. In bijlage drie beschrijft het Zorginstituut zijn beoordelingswijze van de pakketcriteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid.

2 Beoordeling artrose aan heup en knie

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk beoordeelt het Zorginstituut op basis van de pakketcriteria of oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij heup en knie moeten worden opgenomen in de basisverzekering.

Artrose (=gewrichtsslijtage) heeft als kenmerk een langzaam progressief verlies van gewrichtskraakbeen met daarbij het ontstaan van reactieve botwoekeringen (osteofyten) en periodieke prikkeling van de synoviale membraan leidend tot gewrichtsontsteking. De klachten bij artrose zijn pijn, stijfheid (ochtend en start) en op den duur kunnen bewegingsbeperking en functieverlies optreden.

Artrose wordt vanwege de ontstekingscomponent in de internationale literatuur osteoartritis genoemd. Het is een heterogeen ziektebeeld, variërend van erfelijke artrose die op zeer jonge leeftijd ontstaat tot artrose op middelbare leeftijd in een of meer gewrichten, en (meer dan 80% voorkomend) artrose bij ouderen in diverse gewrichten. Artrose wordt vaak ingedeeld naar het aangedaan gewricht: heup, knie, wervels etc. en wordt dan ook zo vaak benoemd: coxartrose, gonartrose, spondylartrose of spondylose. Hoewel artrose in elk gewricht kan voorkomen, zijn de knie en de heup het meest aangedaan.

In 2015 kregen (in Nederland) naar schatting 52.800 mensen de diagnose knieartrose van de huisarts: 19.100 mannen en 33.700 vrouwen. Knieartrose is daarmee de meest voorkomende vorm van artrose. In hetzelfde jaar werd de diagnose heupartrose in totaal 34.800 keer gesteld en de diagnose van artrose aan overige ledematen (overige perifere artrose) 52.400 keer gesteld (NIVEL Zorgregistraties eerste lijn)⁵. De jaarprevalentie voor knieartrose was 564.000 en voor heupartrose 381.000.

Het College voor zorgverzekeringen, de rechtsvoorganger van het Zorginstituut, heeft in 2011 geadviseerd om heup- en knieartrose niet op te nemen op bijlage 1 bij het Bzv⁶. Het toenmalige CVZ concludeerde weliswaar dat maximaal 18 behandelingen fysio- en oefentherapie bij heup- en knieartrose effectief was, maar dat dit geen claim op de solidariteit rechtvaardigde. Immers in het Regeerakkoord (VVD-CDA 'Vrijheid en verantwoordelijkheid') was opgenomen dat met ingang van 1 januari 2012 de eerste 15 behandelingen fysio- en oefentherapie voor eigen zouden komen. Dit zijn de eerste 20 behandelingen geworden.

2.2 Verbetersignalement

In het Zinnige Zorg Verbetersignalement zorg bij artrose van knie en heup van juni 2014⁷, constateerden wij dat de zorg rond knie- en heupartrose van goede kwaliteit is, maar dat er op een aantal gebieden ook ruimte is voor verbetering. Betere voorlichting, gedeelde besluitvorming, stepped care en een scherpere indicatiestelling voor protheses kan leiden tot een meer selectieve plaatsing van knie- en heupprothesen.

⁵ <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/artrose/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-en-aantal-nieuwe-gevallen-van-artrose>.

⁶ Fysio- en oefentherapie – Beoordeling aandoeningen chronische lijst, College voor zorgverzekeringen, 30 mei 2011, publicatienummer 299

⁷ www.zorginstituutnederland.nl

In de huidige richtlijnen van eerste en tweede lijn en in de dagelijkse praktijk wordt nog maar beperkt aandacht gegeven aan deze aspecten. Gedeelde besluitvorming en stepped care leiden (zeer vermoedelijk) tot een afname van het aantal operatieve interventies. Wanneer patiënt en arts samen beslissen over de behandeling en daarbij de individuele situatie van de patiënt en alle voor- en nadelen van een behandeling (inclusief de operatierisico's en het lange revalidatietraject) meewegen, zal vermoedelijk een groter deel van de patiënten afzien van een operatie. Bovendien wordt door de daadwerkelijke implementatie van stepped care een groep patiënten al afdoende geholpen met bijvoorbeeld pijnstilling en/of oefentherapie. Toepassing van stepped care leidt tot een blijvende (relatieve) vermindering van protheseplaatsingen.

Uit de tweede voortgangsrapportage na het Verbetersignalement⁸, blijkt dat betrokken partijen de gesignaleerde verbeterpunten actief hebben opgepakt. Het gaat onder meer om het ontwikkelen en aanbieden van informatie over de verschillende behandelmogelijkheden die van belang zijn om te komen tot gedeelde besluitvorming en om het consequenter beschrijven en toepassen van stepped care-zorg en de verwijscriteria. Dit laatste heeft zijn beslag gekregen in de herziene NHG-standaard Niet-traumatische knieklachten die in februari 2016 is vastgesteld.

Ook is een nog aantal richtlijnen in herziening (einddatum 31 maart 2018). Het gaat om:

- de multidisciplinaire richtlijn Artrose heup-knie - conservatieve behandeling (NOV), inclusief transmurale stepped care afspraken⁹;
- de KNGF-richtlijn Artrose van heup-knie;
- de NOV-richtlijn Totale heupprothese.

Bij de herziening van deze richtlijnen wordt mede gebruik gemaakt van de systematische literatuurreview die in opdracht van het Zorginstituut door het Erasmus MC is uitgevoerd. Op basis van deze literatuurreview heeft het Zorginstituut beoordeeld of oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk).

2.3 Beoordeling effectiviteit

In deze paragraaf geeft het Zorginstituut een korte samenvatting van zijn oordeel over de effectiviteit van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij artrose van heup of knie. Ons integrale oordeel of de onderzochte interventie in vergelijking met gebruikelijke zorg voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (effectief is) treft u aan als bijlage 4.

Ten behoeve van onze beoordeling hebben wij samen met relevante partijen een PICOT vastgesteld. De vraagstelling gaat over volwassen patiënten gediagnosticeerd met heup- of knieartrose, waarbij we gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie en/of advies, bewegen zonder supervisie of geen behandeling). Cruciale uitkomstmaten waren percentage responders (percentage personen dat zegt baat te hebben bij oefentherapie), fysiek functioneren, kwaliteit van leven en pijn. Belangrijke uitkomstmaten waren uitstel van operatie, afname van medicatiegebruik, compliance, veiligheid/bijwerkingen.

⁸ Voortgangsrapportage twee jaar na publicatie Verbetersignalement zorg voor artrose knie en heup, Zorginstituut Nederland, 15 november 2016, www.zorginstituutnederland.nl

⁹ In het kader van de herziening van deze richtlijn heeft het Zorginstituut de richtlijncommissie aangeboden een systematische review uit te voeren naar de kosteneffectiviteit van oefentherapie bij artrose. De volledige review wordt binnenkort aan de richtlijncommissie aangeboden. De belangrijkste bevindingen hebben wij samengevat in paragraaf 4.4 van dit rapport.

Vervolgens hebben we een extern onderzoeksbureau (Erasmus MC) een systematische review laten uitvoeren waarbij de vastgestelde PICOT is gehanteerd. Deze review is onderdeel van bijlage 4 bij dit rapport. Op basis van deze review en andere relevante overwegingen geeft het Zorginstituut zijn oordeel over de effectiviteit van de onderzochte interventie.

De opgeleverde systematische review is geheel gebaseerd op RCT's. Voor heupartrose werden 15 RCT's gevonden en voor knieartrose 52 RCT's. Het aantal patiënten dat zegt baat te hebben bij de behandeling is in de oefentherapiegroep groter dan in de controlegroep. Dit zowel direct na de interventie (klinisch relevant verschil van 28-29%) als zes maanden na het stoppen van de interventie (klinisch relevant verschil van 15% bij heupartrose).

Oefentherapie leidt tot een matig tot grote afname van pijn en matig tot grote verbetering in fysiek functioneren direct na de interventie. De effecten zijn het grootst direct na de interventie, maar beklijven voor 6 (à 12) maanden. De compliance voor oefentherapie is groot (66-93%). Er zijn in de literatuur aanwijzingen gevonden dat oefentherapie het plaatsen van een gewrichtsvervangende operatie kan uitstellen. Er werden of geen bijwerkingen gevonden of er was lage uitval van patiënten (één of twee patiënten per studie) vanwege bijkomende en tijdelijke verergering van pijn. Er zijn nog enkele lopende studies gevonden, maar deze zullen onze resultaten waarschijnlijk niet beïnvloeden.

De huidige richtlijnen geven allemaal het advies om met patiënten met heup- of knieartrose te oefenen. In de richtlijnen ontbreekt het echter aan een eenduidige omschrijving van onder andere de frequentie (aantal sessies) en duur (in weken) van de oefentherapie. Wel wordt in de KNGF-richtlijn artrose heup-knie aanbevolen om de behandlesessies te verspreiden over een langere behandelperiode en de frequentie af te bouwen. Dit om de overgang te vergemakkelijken naar onafhankelijke uitoefening van en het handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit. In de beoordeelde studies was de mediane duur van de oefentherapie 8 weken (heup) tot 12 weken (knie) met één sessie per week. Wij zijn van mening dat deze periode voldoende is om een patiënt de oefentherapie aan te leren, zodat hij/zij dit zelf in de thuissituatie of in de sportschool kan voortzetten.

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie met een duur van 8-12 weken (maximaal 12 sessies) bij patiënten met klinische artrose van heup of knie effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk).

2.4

Beoordeling kosteneffectiviteit

Recent is er een Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie (KEA) gepubliceerd van Tan et al.¹⁰ Dit betrof een zogenaamde trialgebaseerde economische evaluatie, wat betekent dat in de desbetreffende RCT naast de klinische uitkomstmaten ook gegevens over zorggebruik en kwaliteit van leven zijn verzameld, waarmee vervolgens een KEA uitgevoerd kon worden.

In deze studie werden Nederlandse patiënten geïncludeerd van 45 jaar of ouder met heupartrose die in het voorgaande jaar hun huisarts hadden geconsulteerd vanwege niet-traumatische heupklachten en die voldeden aan de ACR criteria voor heupartrose. Niet meegenomen werden patiënten die in de voorafgaande drie maanden oefentherapie hadden ontvangen, een pijnscore <2 hadden, een

¹⁰ Tan SS, Teirlinck CH, et al. Cost-utility of exercise therapy in patients with hip osteoarthritis in primary care. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016 Apr;24(4):581-8.

heupoperatie hadden ondergaan, op de wachtlijst voor een operatieve ingreep stonden en patiënten met ernstige co-morbiditeit (die oefentherapie zou belemmeren).¹¹

Gedurende de periode van september 2009 tot oktober 2011 werden door de betrokken huisartsen 918 patiënten uitgenodigd om deel te nemen. Daarvan werden uiteindelijk 203 patiënten geïnccludeerd in de studie, waarvan 101 patiënten in de interventiegroep kwamen en 102 in de controlegroep. De interventie betrof standaard huisartsenzorg en oefentherapie gesuperviseerd door een fysiotherapeut, 12 sessies gedurende de eerste drie maanden gevolgd door drie boostersessies op 5, 7 en 9 maanden follow-up. De vergelijkende behandeling (controlegroep) betrof de standaard huisartsenzorg, dus een ongelimiteerd aantal bezoeken, waarbij de huisarts advies en voorlichting gaf, medicatie indien noodzakelijk en de patiënt doorstuurde naar een orthopedisch chirurg of voor extra diagnostisch onderzoek. Deze KEA is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief over een tijdsduur van één jaar.

De resultaten die worden gepresenteerd laten zien dat de zorgkosten circa € 100 per patiënt lager zijn bij oefentherapie en dat de productiviteitskosten per patiënt circa € 500 lager zijn met oefentherapie. Het verschil in totale kosten wordt geschat op € 600 in het voordeel van oefentherapie.¹⁰ Dit verschil blijkt niet significant (95% BI: -€ 2.403 tot € 993). Het minimale verschil in zorgkosten komt vooral doordat er in de controlegroep meer operaties zijn uitgevoerd (n=9) dan in de interventiegroep (n=6) en dit heft de meerkosten van de oefentherapie op.

Aangezien er geen noemenswaardig verschil in kwaliteit van leven is gevonden tussen beide groepen (-0,006 QALY), lijkt er sprake van een gunstige kosteneffectiviteit. Dit betreffen echter allemaal puntschattingen en het is belangrijk om ook naar de onzekerheid rondom die puntschattingen te kijken. Uit de onzekerheidsanalyse (op basis van non-parametrisch bootstrappen) blijkt een kans van 33% dat oefentherapie tot positieve gezondheidseffecten leidt en blijkt de kans 76% dat er kosten worden bespaard. Verder blijkt uit de onzekerheidsanalyse dat de kans dat oefentherapie voor de behandeling van heupartrose bij een referentiewaarde van € 20.000 per QALY kosteneffectief is ten opzichte van de standaard huisartsenzorg 68% is (maatschappelijk perspectief). Vanuit gezondheidszorgperspectief is de kans 47% dat oefentherapie kosteneffectief is bij een referentiewaarde van € 20.000 per QALY.

De resultaten van deze studie moeten echter met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Het betreft namelijk een KEA met een zeer korte tijdshorizon (één jaar), dus alle potentiële lange termijn effecten en/of kosten van behandeling van deze patiënten worden niet meegenomen. Daarnaast zijn ook alleen patiënten met heupartrose in de studie meegenomen. Sterke punten van deze studie zijn echter dat door het feit dat het een trialbased KEA is, de kosten en effecten bij dezelfde patiënten zijn gemeten hetgeen de algehele betrouwbaarheid van de gegevens ten goede komt. Verder heeft de studie in de Nederlandse context plaatsgevonden waardoor de resultaten goed van toepassing zijn op de Nederlandse situatie. De interventie die onderzocht is (oefentherapie als aanvulling op standaard huisartsenzorg) en de vergelijkende behandeling lijken goed overeen te komen met de Nederlandse zorgverlening aan deze patiëntengroep. Ten slotte is de studie uitgevoerd conform de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. De gebruikte kostengegevens zijn gebaseerd op zorggebruik

¹¹ van Es PP, et al. Cost-effectiveness of exercise therapy versus general practitioner care for osteoarthritis of the hip: design of a randomised clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12: 232.

onder Nederlandse patiënten en gerelateerd aan Nederlandse standaardprijzen (ref. Tan over kostenonderzoek).

Een andere, iets meer gedateerde, Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie betreft de studie van Coupé et al.¹² Hierin werd een combinatie van gedragstherapie en oefentherapie (12 weken behandeling met nog vijf boostersessies) vergeleken met de standaardzorg volgens de Nederlandse richtlijn van fysiotherapeuten (advies, voorlichting en therapie, 12 weken behandeling). De bedoeling van de combinatietherapie was dat de patiënten de geleerde oefeningen ook meenamen in hun dagelijkse activiteiten.

De conclusie van deze KEA was dat er sprake was van gelijke kosten en effecten van de combinatie van gedragstherapie en oefentherapie ten opzichte van alleen oefentherapie volgens de Nederlandse richtlijn.

Na literatuurstudie lijken er nog meer kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar (uit Canada, Nieuw-Zeeland en de UK). Ook deze studies resulteren in een gunstige kosteneffectiviteit op de (zeer) korte termijn (één jaar).

Op basis van de beschikbare literatuur kan er geconcludeerd worden dat oefentherapie voor de behandeling van knie- en heup artrose op de (zeer) korte termijn tot een gunstige kosteneffectiviteit zal leiden. Lange termijn modelstudies zijn echter noodzakelijk om een uitspraak te kunnen doen over de lange termijn kosteneffectiviteit van oefentherapie. Gezien het chronische karakter van deze aandoening is dit een belangrijk punt.

2.5 Beoordeling noodzakelijkheid

2.5.1 Inleiding

In haar brief van 6 november 2015 (bijlage 1) vraagt de minister ons te adviseren over de vergoeding van fysio- en oefentherapie bij artrose van heup en knie. Leidt vergoeding vanuit de basisverzekering van de eerste behandeling tot substitutie van zorg en tot meer gepast gebruik van zorg?

Uit deze vraagstelling leiden wij af dat bij de regelgever bereidheid bestaat om de (nagenoeg) algemeen geldende uitsluiting van de eerste 20 behandelingen fysio- en oefentherapie voor artrose van heup en knie los te laten of te heroverwegen als blijkt deze zorg effectief is, sprake is van een positief substitutie-effect en hierdoor de kwaliteit van zorg wordt bevorderd.

2.5.2 Ziektelast

Om de ziektelast te bepalen, baseren wij ons op dit moment op de Global Burden of Disease database van de Wereld gezondheidsorganisatie (WHO). In deze database staan de zogenaamde disability adjusted life years (DALY's) en hun gewichten. De wegingsfactor is de maat voor de ernst van de gevolgen van ziekte voor het fysiek, psychisch en sociaal functioneren van patiënten. Op een schaal van 0 (helemaal geen nadelige gevolgen) tot 1 (zeer ernstige nadelige gevolgen).

De disability weight voor onbehandelde knieartrose is 0,171 (95% BI: 0,117 - 0,24) en voor behandelde knieartrose 0,079 (95% BI: 0,053 - 0,115). Dit merken wij aan als een lage ziektelast.

Voor heupartrose is geen informatie over de ziektelast gevonden.

¹² Coupé VM, et al. The cost effectiveness of behavioural graded activity in patients with osteoarthritis of hip and/or knee. *Ann Rheum Dis* 2007;66.2: 215-21.

2.5.3

Noodzakelijk te verzekeren

Wij hebben in paragraaf 2.3. geconcludeerd dat voor mensen met heup- en knieartrose maximaal 12 behandelingen oefentherapie effectief zijn. In geld uitgedrukt gaat dit, uitgaande van individuele zittingen, om een bedrag van ongeveer € 380. Dit bedrag is aanzienlijk hoger dan bijvoorbeeld de kosten van een aantal eenvoudige mobiliteitshulpmiddelen, waarover de rechtsvoorganger van Zorginstituut in het Pakketadvies 2007¹³ adviseerde dat deze voor eigen rekening zouden kunnen komen (geen noodzakelijk te verzekeren zorg betreffen). Het ging hierbij onder meer om krukken (€ 20-50) en de rollator (ongeveer € 100).

In het rapport over de vitamines, mineralen en paracetamol 1000 mg¹⁴ adviseerden wij onder meer om middelen met 'lage kosten' (ongeveer € 80) waarvoor geen alternatief beschikbaar is in de vrije verkoop vooralsnog te handhaven in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Daarbij gaven wij aan noodzaak te zien voor het voeren van een maatschappelijke discussie over de 'ondergrens' van het basispakket. In de komende maanden zullen wij met het afwegingenkader pakketbeheer en de uitwerking van het criterium ziektelast het gesprek met de samenleving aangaan. Daarbij zullen wij ook het vraagstuk van noodzakelijk te verzekeren zorg betrekken.

Voor wat betreft de beoordeling van het pakketcriterium noodzakelijkheid voor oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapie van heup- en knieartrose, trekken wij een parallel met onze eerdere advisering over de bekkenfysiotherapie bij urine-incontinentie.

Bekkenfysiotherapie bij urine-incontinentie

Met ingang van 1 januari 2011 zijn, op basis van een eerder rapport van het CVZ¹⁵, de eerste negen behandelingen bekkenfysiotherapie bij urine-incontinentie in de basisverzekering opgenomen.

Hiermee werd voor de eerste maal een uitzondering gemaakt op de geldende systematiek dat de eerste behandelingen (toentertijd 12) geen noodzakelijk te verzekeren zorg zijn.

De belangrijkste argumenten voor het CVZ om een positief advies uit te brengen waren:

- bekkenfysiotherapie is effectief en de eerst aangewezen behandeling bij urine-incontinentie bij volwassenen¹⁶;
- er is een onderbouwde richtlijn van de beroepsgroep;
- opneming in het pakket leidt per saldo tot substitutie omdat de kosten van opneming in het pakket lager zijn dan de kosten van incontinentie-absorptiematerialen en geneesmiddelen die wel tot de verzekerde zorg behoren.

Omgerekend naar nu ging het per patiënt om een bedrag van ongeveer € 290.

Naast deze kosten en baten, uitgedrukt in geld, woog het CVZ in zijn advisering ook mee dat de vergoeding van bekkenfysiotherapie voor patiënten ook leidt tot:

- een verbetering van kwaliteit van leven door afname van schaamte, depressie en beperkingen in mobiliteit en fysiek functioneren;
- een toename in maatschappelijke participatie.

¹³ Pakketadvies 2007, College voor zorgverzekeringen, 27 maart 2007, publicatienummer 248

¹⁴ Pakketadvies 'Horen vitamines, mineralen en paracetamol 1000 mg (nog) thuis in het te verzekeren pakket?', Zorginstituut Nederland, 12 december 2016

¹⁵ Voorstel opname bekkenfysiotherapie bij urine-incontinentie in de Zorgverzekeringswet, CVZ juni 2006

¹⁶ Rapport CVZ 2003: Urine-incontinentie bij volwassenen

Voor oefentherapie bij heup- en knieartrose geldt dat sprake is van effectieve zorg (maximaal 12 behandelingen). In de bestaande richtlijnen wordt oefentherapie ook aanbevolen in het kader van de stepped care behandeling van artrose aan heup en knie. Mede op grond van het Verbetersignalement voor zorg bij artrose van knie en heup van juni 2014 (zie paragraaf 2.2) zijn in de recent herziene NHG-standaard de verschillende behandelmogelijkheden die van belang zijn om te komen tot gedeelde besluitvorming nader beschreven, is toepassen van de stepped care consequenter beschreven en zijn de verwijscriteria geëxpliciteerd.

Mede op basis van de uitkomsten van de literatuurreview die door het Erasmus MC is uitgevoerd, werken het KNGF en de NOV, samen met relevante partijen, momenteel vaan de herziening van enkele richtlijnen (zie paragraaf 4.2). Ook in deze richtlijnen krijgt de stepped care-behandeling van heup- en knieartrose en de positionering van oefentherapie daarbinnen een plaats.

Opneming van maximaal 12 behandeling oefentherapie in de basisverzekering leidt tot een positief substitutie-effect doordat protheseplaatsing kan worden uitgesteld (zie verder paragraaf 2.6 en bijlage 7).

2.6 Beoordeling uitvoerbaarheid

Zoals eerder aangegeven gaan we in deze paragraaf in op de haalbaarheid en de houdbaarheid van ons advies.

2.6.1 Haalbaarheid

Op het terrein van de haalbaarheid kijken wij vooral naar de organisatorische en administratieve consequenties van ons advies. Wij verwachten op dit gebied geen problemen omdat zowel zorgverzekeraars als zorgaanbieders een ruime ervaring hebben met (wijzigingen in) de vergoeding van fysio- en oefentherapie vanuit de basisverzekering.

2.6.2 Houdbaarheid - Budgetimpactanalyse

Bij de houdbaarheid besteden we aandacht aan de consequentie van ons advies op de betaalbaarheid van de zorg op macroniveau. De meer- of minderkosten die gepaard gaan met het uitbreiden van het basispakket met oefentherapie bij heup- en knieartrose bepalen wij uitsluitend vanuit het perspectief van het Budgettair Kader Zorg (BKZ). De tijdshorizon die hiervoor gehanteerd wordt, is vier jaar (2017-2020). De opgestelde budgetimpactanalyse treft u aan als bijlage 7. Hieronder vatten wij deze kort samen.

2.6.2.1 Kosten oefentherapie

Wij zijn er in onze berekening vanuit gegaan dat zo'n 48 procent van het aantal nieuwe patiënten (incidentie) met heup- en knieartrose per jaar gebruik zal maken oefentherapie. Deze aanname is gemaakt op basis van cijfers van het NIVEL¹⁷. Daarnaast gaan wij ervan uit dat patiënten met heup- en knieartrose minimaal acht en maximaal twaalf zittingen oefentherapie zullen krijgen. Uit informatie van het KNGF blijkt dat oefentherapie bij artrose dikwijls in groepsverband wordt gegeven. De tarieven van oefentherapie bij groepen liggen lager dan bij individuele zittingen. Om die reden zijn we uitgegaan van drie mogelijke scenario's:

1. een minimaal kostenscenario, met acht zittingen oefentherapie bij groepen van 5-10 personen (tarief van € 15 per patiënt);
2. een midden kostenscenario, met tien zittingen oefentherapie bij groepen van 3

¹⁷ Leemrijse CJ, Verberne LDM, Barten JA, Kooijman MK, Veenhof C, Swinkels ICS. Omvang en kenmerken oefentherapeutische zorg bij patiënten met artrose. Uit: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn [internet]. 2016

- personen (tarief van € 24 per patiënt);
3. een maximaal kostenscenario, met twaalf individuele zittingen oefentherapie (tarief van € 32 per patiënt).

Tenslotte hebben we per patiënt de eenmalige kosten van de intake en het onderzoek met een gemiddeld tarief¹⁸ van € 36 berekend. Volgens onze schattingen lopen de kosten van oefentherapie uiteen van minimaal € 7,0 miljoen in het eerste jaar, tot maximaal € 20,5 miljoen in het vierde jaar.

2.6.2.2 Substitutie-effecten

Oefentherapie kan in meer of mindere mate leiden tot uitstel of afstel van protheseplaatsingen en andere vormen van zorg voor patiënten met heup- en knieartrose. Hierdoor vindt er tevens een kostenverschuiving plaats. Deze substitutie-effecten zijn voornamelijk bepaald op basis van de studies van Svege et al. (2015)¹⁹, Christensen et al. (2015)²⁰, Bennel et al. (2016)²¹ en Tan et al. (2016)²².

Wij schatten op basis van deze studies en het gemiddelde tarief dat gedeclareerd is voor heup- en knieprothese plaatsingen in 2015, dat door oefentherapie in het eerste jaar € 8,5 miljoen bespaard kan worden op protheseplaatsingen tot maximaal € 9,4 miljoen in het vierde jaar. Daarnaast vinden er ook besparingen plaats op andere vormen van zorg bij patiënten met heup- en knieartrose vanwege oefentherapie. Wij schatten dat deze besparingen in het eerste jaar ongeveer € 9,0 miljoen zullen bedragen en in het vierde jaar maximaal € 9,9 miljoen.

2.6.2.3 Conclusie

In de tabel hieronder geven wij de totale budgetimpact van het vergoeden van oefentherapie bij heup- en knieartrose vanuit de basisverzekering per scenario weer over de jaren 2017-2020. De totale budgetimpact wordt, afknaalijke van het scenario geschat op een besparing van minimaal € 1,1 miljoen tot maximaal € 10,6 miljoen in het eerste jaar tot minimaal € 1,2 miljoen tot maximaal € 11,6 miljoen in het vierde jaar.

Totale besparing oefentherapie bij heup- en knieartrose 2017-2020 per scenario (miljoenen €)

Heup- en knieartrose				
Jaar	2017	2018	2019	2020
Opbrengsten scenario 1	10,6	11,0	11,3	11,6
Opbrengsten scenario 2	5,3	5,4	5,6	5,8
Opbrengsten scenario 3	1,1	1,2	1,2	1,2

¹⁸ Alle tarieven zijn gebaseerd op de gemiddelde tarieven die de vijf grootste zorgverzekeraars hanteerden in 2016 voor oefentherapie

¹⁹ Svege I., Nordsletten L., Fernandes L. (2015). *Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial*. Ann Rheum Dis 2015;74:164-169

²⁰ Christensen R1, Henriksen M, Leeds AR, Gudbergson H, Christensen P, Sørensen TJ, Bartels EM, Riecke BF, Aaboe J, Frederiksen R, Boesen M, Lohmander LS, Astrup A, Bliddal H. (2015). *Effect of weight maintenance on symptoms of knee osteoarthritis in obese patients: A twelve-month randomized controlled trial*. Arthritis Care Res. 2015 May; 67(5): 640-650.

²¹ Bennell K.L., Ahamed Y, Jull G, Bryant C, Hunt M.A., Forbes A.B., Kasza J, Akram M, Metcalf B, Harris A, Egerton T, Kenardy J.A., Nicholas M.K., Keefe F.J. (2016). *Physical Therapist-Delivered Pain Coping Skills Training and Exercise for Knee Osteoarthritis*. Arthritis Care Res. 2016 May;68(5):590-602

²² Tan S.S, Teirlinck C.H., Dekker J, Goossens L.M., Bohnen A.M., Verhaar J.A., van Es P.P., Koes B.W., Bierma-Zeinstra S.M., Luijsterburg P.A., Koopmanschap M.A. (2016). *Cost-utility of exercise therapy in patients with hip osteoarthritis in primary care*. Osteoarthritis and Cartilage 24 (2016): 581-588

2.6.2.4 Enkele opmerkingen bij de conclusie

In deze budgetimpactanalyse is geen rekening gehouden met het feit dat een deel van het substitutie-effect ook in de huidige praktijk al wordt bereikt. Een deel van de patiënten met heup- en of knieartrose krijgt oefentherapie namelijk vergoed vanuit de aanvullende verzekering. In welke mate dit gebeurt, is moeilijk in te schatten, omdat wij onvoldoende zicht hebben op de inhoud van de aanvullende verzekeringen van deze groep patiënten. Daarnaast kan het zo zijn dat de fysio- en of oefentherapie vanuit de aanvullende verzekering al is ingezet ten behoeve van een andere aandoening. Onze ramingen, met een fluctuatie qua aantal behandelingen en qua groepsgrootte van de zittingen oefentherapie, geven dus wat dat betreft een maximale besparing weer.

Overigens is het ook mogelijk dat een groter aantal patiënten met heup- en knieartrose aanspraak zal maken op oefentherapie dan in de huidige situatie. Dit omdat richtlijnen worden herzien, waarbij meer aandacht is voor stepped care, de verwijscriteria worden aangescherpt en er meer aandacht is voor gedeelde besluitvorming en patiëntvoorlichting. En omdat een deel van de Nederlandse bevolking (16% in 2016) geen aanvullende verzekering heeft en de kosten wellicht in de huidige situatie niet voor eigen rekening nam.

2.7 Conclusie en advies Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat maximaal 12 behandelingen oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapie voor mensen met artrose aan heup of knie voldoet van de pakketcriteria. Deze zorg is effectief (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk), kosteneffectief en uitvoerbaar. Er is vanuit het perspectief van het Budgetair Kader Zorg (BKZ) sprake van een 'substitutiewinst' van (afgerond) € 5 miljoen per jaar.

Gelet op de kosten per patiënt (ongeveer € 380 uitgaande van individuele zittingen) en in het verlengde van onze eerdere advisering over de bekkenfysiotherapie bij urine-incontinentie, komt het Zorginstituut ook voor wat betreft het pakketcriterium noodzakelijkheid tot een positief oordeel. Dat er voor wat betreft knieartrose sprake is van een lage ziektelast staat dit positieve oordeel niet in de weg, nu er per saldo door het opnemen van deze interventie in de basisverzekering een 'substitutiewinst' ontstaat. Ons positieve oordeel is mede ingegeven doordat de minister van VWS in haar brief expliciet vraagt naar de vergoeding vanaf de eerste behandeling. Tot nu toe had de regelgever bepaald dat de eerste 20 behandelingen fysio- en oefentherapie geen noodzakelijk te verzekeren zorg betroffen, een tweetal uitzonderingen daargelaten.

Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut de minister van VWS om maximaal 12 behandelingen oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapie voor mensen met artrose aan heup of knie op te nemen in de basisverzekering. Het gaat om hierbij om maximaal 12 behandelingen per periode van 12 maanden, waarbij over het algemeen de behandelingen zullen plaatsvinden binnen een tijdsbestek van 8 tot 12 weken.

Onder verwijzing naar ons systeemadvies over fysio- en oefentherapie van december 2016²³ merken wij hierbij het volgende op.

In de huidige richtlijnen zijn (nog) niet alle randvoorwaarden voor goede zorg ingevuld, maar partijen zijn druk bezig met de herziening van hun richtlijnen. Dit is

²³ Systeemadvies fysio- en oefentherapie – Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg, Zorginstituut Nederland, 19 december 2016

een al langer lopend traject dat naar verwachting in maart 2018 wordt afgerond. Zoals in ons systeemadvies aangegeven, zullen wij als de oefentherapie bij artrose in de basisverzekering wordt opgenomen deze interventie, naast de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens, betrekken in het evaluatieonderzoek dat wij samen met betrokken partijen zullen vormgeven. Dit betekent dat wij onder meer zullen nagaan of de goede zorg wordt ingekocht en verleend, of keuze-informatie voor patiënten tot stand is gekomen, of zorgaanbieders transparant zijn over hun handelen en of de geraamde substitutie-effecten in de praktijk ook worden bereikt.

Tot slot heeft het Zorginstituut u in het eerdergenoemde systeemadvies ook geadviseerd om de NZa te vragen of samen met de patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en zorgaanbieders te kijken naar een andere wijze van bekostiging van de te verzekeren prestatie en die andere bekostigingswijze ook in de praktijk te testen. Naar het oordeel van het Zorginstituut is de oefentherapie bij artrose voor heup en knie een goede kandidaat voor een dergelijke praktijktest, onder meer omdat een deel van de zittingen in groepsverband zou kunnen plaatsvinden.

3 Beoordeling reumatoïde artritis en spondyloartritis

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk beoordeelt het Zorginstituut op basis van de pakketcriteria of oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij reumatoïde artritis en spondyloartritis moeten worden opgenomen in de basisverzekering.

De rechtsvoorganger van het Zorginstituut heeft in 2011 geadviseerd zes chronische artritiden te schrappen van bijlage 1 bij het Bzv²⁴. Dit omdat langdurige fysio- en oefentherapie bij deze aandoeningen niet bewezen effectief was. De regelgever heeft op basis van dat advies besloten deze aandoeningen met ingang van 1 januari 2012 te schrappen van bijlage 1 bij het Bzv (de zogenoemde chronische lijst).

Voor de goede orde merken wij hierbij op dat op basis van de in 2011 gehanteerde PICOT op bepaalde uitkomstmaten wel een effect werd vastgesteld van kortdurende fysio- en oefentherapie bij reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica. De regelgever heeft evenwel bepaald dat deze kortdurende fysio- en oefentherapie geen noodzakelijk te verzekeren zorg betreft.

Naar aanleiding van de brief van de minister van VWS van 6 november 2015 (bijlage 1) adviseren wij nu over de eventuele opname in de basisverzekering van fysio- en oefentherapie bij reumatoïde aandoeningen vanaf de eerste behandeling. Wij hebben ons advies toegespitst op twee specifieke aandoeningen: reumatoïde artritis (RA) en spondyloartritis (SpA). Dit zijn van de zes eerdere beoordeelde aandoeningen de twee meest voorkomende en tevens de aandoeningen waarbij volgens de betrokken partijen op dit moment sprake is van substitutie naar zorg die wel vanuit de basisverzekering wordt vergoed. Overigens merken wij op dat recent is gebleken dat een aantal reumatologische aandoeningen inmiddels niet meer te onderscheiden ziektebeelden zijn. Axiale spondyloartritis is de nieuwe naam voor spondylitis ankylopoetica. Dit omvat naast spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) ook andere vormen als artritis psoriatica en artritis bij de ziekte van Crohn.

3.2 Reumatoïde artritis en spondyloartritis

3.2.1 *Reumatoïde artritis*

Reumatoïde artritis (hierna genoemd RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte, die voornamelijk gelokaliseerd is in de perifere gewrichten. RA treft vooral de gewrichten van de extremiteiten met een voorkeur voor de meest distale gewrichten: hand, pols, elleboog, voet, enkel en knie. Karakteristiek voor beginnende RA is een symmetrische ontsteking van de gewrichten van handen en/of voeten. Hierdoor zijn de gewrichten gezwollen, pijnlijk en stijf. Daarnaast zijn vaak de structuren rond de gewrichten aangedaan, zoals peesscheden, slijmbeurzen en aanhechtingsplaatsen van spieren. Doorgaans hebben mensen met RA last van stijfheid bij het opstaan. Minder frequent komen ook afwijkingen in de wervelkolom voor. Behalve de gewrichten kunnen ook organen, zoals huid, ogen, hart en longen, betrokken zijn in het ziekteproces, zogenaamde extra-articulaire manifestaties. Ook kunnen er bij actieve RA algemene symptomen optreden, zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, moeheid en lusteloosheid.

²⁴ Fysio- en oefentherapie – Beoordeling aandoeningen chronische lijst, College voor zorgverzekeringen, 30 mei 2011, publicatienummer 299

In 2015 waren er naar schatting 234.400 patiënten met RA bekend bij de huisarts: 86.200 mannen en 148.200 vrouwen. In hetzelfde jaar kregen naar schatting 17.400 nieuwe patiënten de diagnose RA bij de huisarts. Op alle leeftijden komt RA meer voor bij vrouwen dan bij mannen. RA komt vaker voor naarmate mensen ouder worden (bron: volksgezondheidszorg.info).

3.2.2

Spondyloartritis

Spondyloartritis (hierna genoemd SpA) is een verzamelnaam voor een groep van reumatische ziekten die worden gekenmerkt door ontsteking van gewrichten in de wervelkolom en de sacro-iliacale (SI) gewrichten. Dit uit zich vaak in pijn en/of stijfheid van (onder)rug en/of nek. De ziekte van Bechterew (Ankyloserende Spondylitis; AS) is de meest uitgesproken variant van SpA, waarbij sacroiliitis (ontsteking van de SI-gewrichten) wordt vastgesteld op röntgenfoto's. Dit kan resulteren in een volledige verbening van de wervelkolom bij een deel van de patiënten. Maar SpA kan ook vóórkomen zonder dat er sacroiliitis op de röntgenfoto's te zien is. Verder kan SpA gepaard gaan met ontsteking van perifere gewrichten (bijvoorbeeld de knieën en enkels) en pezen (bijvoorbeeld de achillespees), en komen aandoeningen van de ogen, huid, en/of darmen in verschillende mate voor. Afhankelijk van de locatie van de klachten wordt er gesproken van axiale en perifere SpA. Bij axiale SpA staan rugpijn en ontstekingen van de SI-gewrichten op de voorgrond, terwijl bij perifere SpA de ontstekingen van perifere gewrichten en pezen op de voorgrond staan.

De ontstekingen veroorzaken chronische pijn en stijfheid, met name rond de heupen, de bilstreek en laag in de rug. Ook de nekwerfels kunnen ontstoken raken, wat tot stijfheid in de nek kan leiden. Als gevolg van de ontstekingen kunnen er afwijkingen aan het bekken en de wervelkolom ontstaan, zoals vergroeiingen. Dit is meestal pas na enkele jaren zichtbaar op röntgenfoto's.

Doordat de rugwerfels met elkaar vergroeid kunnen raken, kan de rug in een vergevorderd stadium van axiale spondyloartritis verstijven en krom worden. De oorzaak van ontsteking bij SpA is nog niet duidelijk. Wel bestaat er een associatie tussen de ziekte van Bechterew en de genetische factor HLA-B27.

Goede Nederlandse gegevens over het vóórkomen (de prevalentie) van SpA ontbreken, evenals cijfers over de verhouding tussen axiale en perifere SpA.

SpA openbaart zich in principe voor het 45e levensjaar, de klachten beginnen vaak al tussen het 20e en 30e jaar. Lange tijd is gedacht dat de ziekte van Bechterew een ziekte is van jongvolwassen mannen. De aandoening komt echter ook bij vrouwen in ongeveer dezelfde frequentie voor. Een van de redenen dat het minder vaak bij vrouwen vastgesteld werd is dat men dacht dat het vooral een mannenziekte was. Bovendien hebben vrouwen vaker een minder ernstig beloop, waardoor SpA ook niet altijd wordt herkend.

Naar schatting bedraagt de prevalentie van AS (Bechterew) 0,1 procent en die van axSpA (dus axiale SpA zowel met en zonder radiologische schade) 0,2-0,5 procent (bron: artikel medisch contact 2016).

In Engeland is er ook onderzoek naar de prevalentie van SpA. De onderzoekers vonden een prevalentie van 5.3% (CI95% 4.0-6.8) op basis van de ESSG criteria, 1,3% (CI95% 0.28-1.3) op basis van de ASAS criteria en 0.66% op basis van de New York criteria in een populatie met chronische rugpijn (de criteria lichten we toe in paragraaf 2.2.8). In een algemene huisartsenpopulatie vonden ze een prevalentie

SpA van 1.2% met ESSG criteria, 0.3% met de ASAS criteria en 0.15% met de New York criteria.

In de USA (NEJM) is een prevalentie gerapporteerd voor axiale SpA in een volwassen populatie van 0.9 tot 1.4%, ongeveer gelijk aan de prevalentie van RA.

3.3

Beoordeling effectiviteit oefentherapie bij RA

In deze paragraaf geeft het Zorginstituut een korte samenvatting van zijn oordeel over de effectiviteit van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij reumatoïde artritis. Ons integrale oordeel of de onderzochte interventie in vergelijking met gebruikelijke zorg voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (effectief is) treft u aan als bijlage 5.

Om te komen tot onze beoordeling, hebben wij samen met relevante partijen een PICOT vastgesteld. De vraagstelling gaat over volwassen patiënten gediagnosticeerd met RA, waarbij we gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie, advies over bewegen, bewegen zonder supervisie of geen behandeling). Cruciale uitkomstmaten waren responders (percentage personen dat zegt baat te hebben bij oefentherapie), fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Belangrijke uitkomstmaten waren onder andere: pijn, ziekteactiviteit, uitstel van operaties, veiligheid en compliance. Vervolgens hebben we een extern onderzoeksbureau (Panaxea) een systematische review laten uitvoeren waarbij de vastgestelde PICOT is gehanteerd. Deze review is onderdeel van bijlage 5 bij dit rapport. Op basis van deze review en andere relevante overwegingen geeft het Zorginstituut zijn oordeel over de effectiviteit van de onderzochte interventie.

Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Echter, op basis van de gevonden literatuur kunnen we geen antwoord geven op de onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met RA. Er is weinig literatuur gevonden. De geïdentificeerde RCT's waren erg klein van omvang, bevatten veel methodologische beperkingen en hadden een hoog risico op bias. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Beklijfeffecten >6 maanden na het beëindigen van de behandeling zijn niet onderzocht. Dit alles maakt dat we overall weinig vertrouwen hebben in de gevonden effecten.

Oefentherapie wordt in alle nationale en internationale richtlijnen aanbevolen als behandeling bij RA, maar de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer beperkte evidence. Verder ontbreekt het in de (inter)nationale richtlijnen aan informatie over het moment waarop gesuperviseerde oefentherapie moet worden ingezet, bij welke patiëntengroep met RA dit aangewezen zorg is en waar de behandeling aan moet voldoen (de zogenaamde FITT criteria). Dit brengt het risico met zich mee dat de behandeling zeer gevarieerd wordt ingezet. Er is methodologisch goed onderzoek van voldoende omvang nodig om de effectiviteit aan te tonen. Bij de opzet van dergelijk onderzoek moet worden nagedacht over de RA-populatie bij wie deze zorg aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling optimaal kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

Het Zorginstituut concludeert dat gesuperviseerde oefentherapie (ten opzichte van usual care) niet kan worden beschouwd als bewezen effectieve behandeling bij

reumatoïde artritis. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met reumatoïde artritis voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.4 **Beoordeling effectiviteit oefentherapie bij SpA**

In deze paragraaf geven wij een korte samenvatting van ons oordeel over de effectiviteit van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij spondyloartritis (SpA). Ons integrale oordeel of de onderzochte interventie in vergelijking met gebruikelijke zorg voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (effectief is) treft u aan als bijlage 6.

Om tot ons oordeel te komen, hebben wij samen met relevante partijen een PICOT vastgesteld. De vraagstelling gaat over volwassen patiënten gediagnosticeerd met SpA, waarbij we gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie, advies over bewegen, bewegen zonder supervisie of geen behandeling). Cruciale uitkomstmaten waren responders (percentage personen dat zegt baat te hebben bij oefentherapie), fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Belangrijke uitkomstmaten waren onder andere pijn, ziekteactiviteit, uitstel van operaties, veiligheid en compliance. Vervolgens hebben we een extern onderzoeksbureau (Panaxea) een systematische review laten uitvoeren waarbij de vastgestelde PICOT is gehanteerd. Deze review is onderdeel van bijlage 6 bij dit rapport. Op basis van deze review en andere relevante overwegingen heeft het Zorginstituut een eindbeoordeling gegeven.

Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Echter, op basis van de gevonden literatuur kunnen we geen antwoord geven op de onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met SpA. Er is weinig literatuur gevonden. De geïdentificeerde RCT's waren erg klein van omvang, bevatten veel methodologische beperkingen en hadden een hoog risico op bias. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Beklijfeffecten >6 maanden na het beëindigen van de behandeling zijn niet onderzocht. Dit alles maakt dat we overall weinig vertrouwen hebben in de gevonden effecten.

We constateren dat de VvOCM-richtlijn is verouderd en dat er nog geen KNGF-richtlijn beschikbaar is. Beschikbare (inter)nationale richtlijnen bevelen oefentherapie aan als behandeling bij SpA, maar de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer beperkte evidence. Verder ontbreekt het in de (inter)nationale richtlijnen aan informatie over het moment waarop gesuperviseerde oefentherapie moet worden ingezet, bij welke patiëntengroep met SpA dit aangewezen zorg is en waar de behandeling aan moet voldoen (de zogenaamde FITT criteria). Dit brengt het risico met zich mee dat de behandeling zeer gevarieerd wordt ingezet. Er is methodologisch goed onderzoek van voldoende omvang nodig om de effectiviteit aan de interventie aan te tonen. Bij de opzet van dergelijk onderzoek moet goed worden nagedacht over de SpA-populatie bij wie deze aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling optimaal kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie (ten opzichte van usual care) niet kan worden beschouwd als bewezen effectieve behandeling bij SpA. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met SpA voldoet niet aan de

stand van de wetenschap en praktijk.

3.5 Conclusie en advies Zorginstituut

In de paragrafen 3.3 en 3.4. hebben wij geconcludeerd dat oefentherapie onder supervisie van een fysio- oefentherapeut en RA en SpA niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (niet bewezen effectief is).

Zorg die niet bewezen effectief is wordt niet opgenomen in de basisverzekering. Een toetsing aan de andere pakketcriteria is daarom niet aan de orde.

Het Zorginstituut adviseert de minister van VWS om oefentherapie onder supervisie van een fysio- oefentherapeut en RA en SpA niet in de basisverzekeringen op te nemen.

Het Zorginstituut stelt vast dat voor een oordeel over de effectiviteit van oefentherapie onder supervisie van een fysio- oefentherapeut bij RA en SpA methodologisch goed onderzoek van voldoende omvang nodig is. Bij de opzet van dergelijk onderzoek moet van tevoren worden nagedacht over de populaties bij wie deze zorg aangewezen zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling optimaal kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

Onder verwijzing naar ons systeemadvies over fysio- en oefentherapie van december 2016²⁵ merken wij hierbij het volgende op. Zorgaanbieders en patiëntenorganisaties hebben aangegeven dat zij deze kwaliteitsstandaarden willen maken, maar dat het hen aan voldoende middelen ontbreekt om dit te doen. Dit geldt niet alleen voor het binnen afzienbare termijn opstellen van de standaarden zelf, maar ook voor de bekostiging van onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van de in de standaarden beschreven goede zorg.

Wij hebben de minister van VWS daarom geadviseerd om met betrokken partijen na te gaan of er aanvullende maatregelen nodig zijn om hen in staat te stellen hun rol in het geschetste groeiscenario op passende wijze te kunnen invullen. Ook adviseerden wij om voorrang te geven aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van fysio- en oefentherapeutische behandelingen binnen bestaande onderzoeksprogramma's dan wel hiervoor additionele middelen beschikbaar te stellen. De Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut heeft het belang van het beschikbaar komen van financiering voor beide bovengenoemde activiteiten benadrukt.

²⁵ Systeemadvies fysio- en oefentherapie – Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg, Zorginstituut Nederland, 19 december 2016

4 Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk lichten wij toe, waarom wij van mening zijn dat de aandoening 'Hernia met motorische uitval' geen goede mogelijkheden biedt voor het bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten. Naar de inschatting van het Zorginstituut wordt het merendeel van de patiënten met deze indicatie, conform vigerende richtlijnen, verwezen naar de neuroloog. Dit in tegenstelling tot andere indicaties die gerelateerd zijn aan rugklachten, zoals specifieke lage rugklachten of hernia zonder motorische uitval, die veel betere aanknopingspunten lijken te bieden voor bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten.

Het Zorginstituut is van oordeel dat dergelijk onderzoek zich beter kan richten op de indicaties specifieke rugklachten en hernia zonder motorische uitval. Dit onderzoek kan worden ingebed in het vervolgtraject dat wordt opgestart na het uitbrengen van het systeemadvies fysio- en oefentherapie in december 2016.²⁶ Deze indicaties voldoen aan de criteria voor prioritering van indicatiegebieden voor het ontwikkelen van kwaliteitsstandaarden, die de Adviescommissie Pakket heeft meegegeven bij het uitbrengen van dit systeemadvies. In de volgende paragrafen lichten wij dit verder toe.

4.2 Fysio- en oefentherapie bij verschillende rugaandoeningen

4.2.1 *Hernia met motorische uitval*

Hernia met motorische uitval is één van de chronische aandoeningen waarvoor vergoeding van fysio- en oefentherapie ten laste van de basisverzekering kan plaatsvinden. In bijlage 1 van het Bzv (de zogenoemde chronische lijst) is deze aandoening omschreven als Radiculair syndroom met motorische uitval. In de meeste richtlijnen wordt de aandoening omschreven als Lumbosacraal Radiculair Syndroom²⁷ (LRS) en/of Discushernia²⁸ en wordt de term hernia niet meer gebruikt. Voor de groep patiënten met een radiculair syndroom met motorische uitval zijn de eerste 20 behandelingen op dit moment door de regelgever aangemerkt als niet noodzakelijk te verzekeren zorg. De behandelduur is gemaximeerd op 3 maanden.

De diagnose radiculair syndroom met motorische uitval staat al op de chronische lijst zolang deze bestaat. Bij het opstellen ervan was er rond de optimale behandeling van het LRS nog veel discussie. Hierin is op basis van veel onderzoek dat in de afgelopen 15 jaar heeft plaatsgevonden meer duidelijkheid gekomen, hetgeen zijn weerslag heeft gekregen in diverse richtlijnen die zijn ontwikkeld. Hierdoor is de gangbare zorg in de praktijk voor patiënten met LRS aan behoorlijke veranderingen onderhevig geweest.

²⁶ Systeemadvies Zorginstituut december 2016:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/20/systeemadvies-fysio--en-oefentherapie>

²⁷ *Lumbosacraal radiculair syndroom*: uitstralende pijn in één bil of been, al dan niet met andere prikkelingsverschijnselen (paresthesieën) en neurologische uitvalsverschijnselen (hypesthesie/hypalgesie, parese, verlaagde reflexen), die suggestief is voor een prikkeling van één (soms twee) specifieke lumbosacrale zenuwwortel(s).

²⁸ Discushernia is uitpuiling van een tussenwervelschijf in het wervelkanaal waardoor een of meer zenuwwortels bekneld kunnen raken.

Om vast te stellen of er substitutiemogelijkheden zijn door het toepassen van fysio- en oefentherapie bij de indicatie LRS met motorische uitval, waarbij met name in de medisch specialistische zorg besparingen zouden kunnen optreden, is het van belang eerst te bekijken in hoeverre deze diagnose op dit moment nog een gangbare indicatie vormt voor fysio- of oefentherapeutische behandeling. In de recent geüpdate NHG standaard (2015) staat hierover het volgende:

- LRS met motorische uitval (beschreven als 'ernstige parese: beweging die geen weerstand overwint') is een indicatie is voor verwijzing naar de neuroloog.
- Indien er geen sprake is van ernstige parese is de behandeling van de huisarts gericht op goede pijnstilling en het advies om vooral zo weinig mogelijk bedrust te nemen en om in beweging te blijven.
- Routinematig verwijzen naar de fysiotherapie is niet nodig.
- Indien na zes weken een intensievere activerende begeleiding nodig is kan de huisarts naar de fysiotherapeut verwijzen. Dit zal vooral van belang zijn bij patiënten met bewegingsangst dan wel armoede. Manuele therapie (tractie of manipulatie) is niet aangewezen. In geval van een parese met invloed op het bewegingspatroon wordt verwijzing geadviseerd voor begeleiding en (houdings) adviezen.

In de multidisciplinaire richtlijn LRS (2008) die op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie is ontwikkeld en waarvan de inhoud recent (2015) is bevestigd, wordt over LRS met motorische uitval het volgende gezegd:

- Het verdient aanbeveling de patiënt vroeg te informeren over de voor- en nadelen van operatieve/conservatieve behandeling²⁹ en uitdrukkelijk de keuze aan de patiënt te laten.
- Een in opzet conservatieve behandeling verdient in de eerste drie maanden in het algemeen de voorkeur, terwijl in de daarop volgende drie maanden de tendens steeds sterker naar operatie zal zijn bij aanhoudende of toenemende pijnklachten.
- Bij een progressieve parese kan een spoedoperatie worden overwogen.
- Het caudasyndroom³⁰ is een indicatie voor een spoedinterventie.

Bij de toelichting op deze richtlijn is vermeld, dat in de voorgaande richtlijn een caudasyndroom of een progressieve parese genoemd werden als redenen om een patiënt met spoed te opereren. Er zijn sindsdien geen gerandomiseerde studies verschenen die het nut van vroegtijdige chirurgische behandeling hebben vergeleken met een voortgezet conservatief beleid specifiek voor deze indicaties. Bij een caudasyndroom is een operatie binnen 24 uur aangewezen, gezien het ongunstige natuurlijke beloop en de ernst van de uitval. Voor een progressieve parese is er een gunstiger beloop dan bij het caudasyndroom en minder ernstige uitval. Wel is het spontane beloop ongunstiger bij een ernstiger parese (maar dit is mogelijk ook het geval bij een chirurgisch beleid). Voor een dergelijke ernstigere progressieve parese kan dus wel een operatie worden overwogen, maar een harde indicatie ontbreekt.

In de richtlijn specifieke rugklachten van het NHG wordt niet specifiek op het LRS ingegaan, maar is wel vermeld dat bij verdenking op een specifieke rugaandoening consultatie/verwijzing naar een medisch specialist is aangewezen.

²⁹ Met *conservatieve behandeling* worden alle niet operatieve behandelingen bedoeld

³⁰ Definitie voor *het caudasyndroom*: bilaterale motorische / sensibele uitval van zenuwwortels met mictie- of defaecatiestoornissen.

Het Zorginstituut schat in, dat op grond van de bepalingen in de richtlijnen een patiënt met LRS gecombineerd met motorische uitval in de meerderheid van de gevallen verwezen zal worden naar een neuroloog. Deze medisch specialist zal samen met de patiënt de indicatie tot opereren overwegen. De verwachting is dat dit in een deel van de gevallen daadwerkelijk zal leiden tot verwijzing voor operatief ingrijpen.

Bij patiënten die niet worden geopereerd kan worden geadviseerd om bij langer dan zes weken aanhoudende klachten en invloed van de parese op het bewegingspatroon te verwijzen naar de fysiotherapeut voor begeleiding en (houdings)-adviezen.

Het Zorginstituut concludeert dat de diagnose Radiculair syndroom met motorische uitval geen optimale omschrijving (meer) vormt als een indicatie voor fysio- en oefentherapie. Om die reden acht het Zorginstituut het niet zinvol om uitsluitend voor deze indicatie naar substitutie-effecten te kijken. Immers, een groot aantal van deze patiënten wordt eerst naar de neuroloog verwezen en een deel daarvan wordt vervolgens geopereerd. Deze handelwijze is gangbare praktijk door vergaande implementatie van de eerder genoemde richtlijnen.

4.2.2 *Hernia zonder motorische uitval*

LRS zonder motorische uitval valt ook in de diagnostische categorie van neurogene rugpijn. Meestal is hierbij sprake van uitstralende pijn in een been en soms ook van dove of prikkelende gevoelens of verminderd tot afwezig gevoel in delen van de huid van het been of de voet. Bij deze aandoening wordt naar verwachting minder vaak verwezen naar de neuroloog. Verwijzing naar de neuroloog dient dan vooral om de diagnose met meer zekerheid te stellen of om behandeling te initiëren bij patiënten die zeer heftige rugpijn en/of uitstralende pijn hebben, ook als dit optreedt in de eerste zes weken, en waarbij deze pijn niet verbetert door pijnmedicatie of andere therapie. Na zes weken of langer kan ook een indicatie tot verwijzing ontstaan, wanneer onvoldoende verbetering van de klachten optreedt en de patiënt een voorkeur aangeeft voor operatieve interventie boven een voortgezette in opzet conservatieve behandeling.

In de NHG-richtlijn staat dat ook bij LRS zonder motorische uitval routinematige verwijzing naar de fysio- of oefentherapeut niet wordt aanbevolen. Maar indicatie voor fysio- en oefentherapie kan wel ontstaan indien een patiënt na enkele weken (naar inschatting van de huisarts) een intensievere activerende begeleiding behoeft. Dit zal vooral het geval zijn bij bewegingsangst dan wel -armoede. Begeleiding door een fysio- of oefentherapeut kan ook zinvol zijn bij patiënten die ondanks ernstige klachten volledig willen functioneren en enigszins afgeremd moeten worden. Goede begeleiding kan leiden tot verlichting van klachten en verbetering van functioneren, waardoor de kans afneemt dat de patiënt verwezen wil worden om toch (te overwegen om) een operatie te ondergaan.

4.2.3 *Aspecifieke rugklachten*

LRS maakt onderdeel uit van de groep van specifieke lage rugklachten, waartoe 10-15% van alle patiënten met lage rugpijn behoort. Differentiatie tussen LRS en aspecifieke lage rugklachten kan in de praktijk lastig zijn. Pijnlijke prikkeling van structuren in en rond de wervelkolom, inclusief de zenuwen die door dat gebied lopen, kan ook uitstralende pijn in de benen tot gevolg hebben. Deze uitstralende pijn dient differentiaal diagnostisch onderscheiden te worden van de radulaire pijn die ontstaat door directe prikkeling van de zenuwwortels, zoals bij het LRS. De chronische pijn in de rug met eventueel uitstralende pijn in het been, zonder stimulatie van zenuwwortels, wordt ook wel aangeduid als mechanische rugpijn. Dit ter onderscheid van de neurogene rugpijn, waarbij dus wel sprake is van directe stimulatie van zenuwwortels. Slechts een kleine minderheid van de patiënten met

chronische lage rugpijn heeft neurogene rugpijn, naar schatting rond 5%.

De grote meerderheid van de patiënten met rugpijn, namelijk 85-90%, heeft aspecifieke lage rugklachten, waarbij geen specifieke diagnose gesteld wordt en niet precies is aan te geven welke anatomische structuur of pathofysiologisch proces aan de klachten ten grondslag ligt.

Rugklachten komen zeer veel voor en zijn dus voor het overgrote deel aspecifiek. Bij een Nederlands bevolkingsonderzoek had 27% van de volwassenen op moment van onderzoek last van rugpijn en had 44% er in het voorbije jaar minstens één keer last van gehad.³¹

Lang niet iedereen gaat ervoor naar de huisarts: ruim 30% van degenen met klachten ten tijde van vernoemd bevolkingsonderzoek, zei er het voorafgaande jaar de huisarts voor geraadpleegd te hebben en ongeveer 25% een fysiotherapeut. In de huisartspraktijk werden in 2011 bijna 570.000 personen geregistreerd met een lopende ziekte-episode vanwege hun rugklachten.³² De puntprevalentie in de huisartsenpraktijk bedraagt 55 per 1000 patiënten, waarvan 15 per 1000 met uitstraling in een been en 85 per 1000 in de leeftijdscategorie van 45 tot 64 jaar. Bij mannen wordt de aandoening vrijwel even vaak vastgesteld als bij vrouwen. In heel 2011 bezochten ongeveer 1,3 miljoen personen tenminste eenmaal de fysio- of oefentherapeut vanwege merendeels aspecifieke rugklachten.³³ Het natuurlijk beloop bij deze rugklachten is meestal gunstig: veelal gaan de klachten binnen enkele dagen tot weken vanzelf over. Wanneer de klachten langer dan drie maanden duren of zeer frequent recidiveren, spreekt men van chronische klachten. Deze kunnen gepaard gaan met langdurig ziekteverzuim en op termijn arbeidsongeschiktheid en ook hoge medische kosten.³⁴ Een schatting van de maatschappelijke kosten in 2009 komt uit op ongeveer € 3 miljard en van de zorgkosten op bijna € 0,5 miljard euro; totaal € 3,5 miljard.³⁵

Het College voor zorgverzekeringen, rechtsvoorganger van het Zorginstituut, heeft in 2011 een uitgebreide literatuurstudie laten uitvoeren naar de effectiviteit van kortdurende oefentherapie bij (chronische) aspecifieke lage rugklachten. Op grond daarvan werd geconcludeerd dat kortdurende oefentherapie (< 3 maanden; met aandacht voor gedragsverandering conform het biopsychosociaal model) ter behandeling van chronische aspecifieke lage rugklachten in beginsel een effectieve behandeling is, die voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.³⁶ Later is naar aanleiding van de zogenaamde MINT-studie – die was uitgevoerd naar aanleiding van een voorwaardelijke toelating van een anaesthesiologische interventie en waarbij in de controle-arm oefentherapie werd aangeboden volgens een vastomlijnd protocol – de conclusie getrokken dat de 'pre-post' resultaten van het in deze studie toegepaste oefentherapieprotocol wijzen op goede effecten op het terrein van vermindering van pijn, verbetering van het functioneren en het globaal door de patiënt zelf ervaren effect. Dit ondersteunt de resultaten van eerder genoemde literatuurstudie.

Het Zorginstituut gaf in een standpunt dat naar aanleiding van deze studie is

³¹ Picavet HS¹, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC(3)-study. *Pain*. 2003 Mar;102(1-2):167-78

³² Bron: www.rivm.nl, geraadpleegd in januari 2017.

³³ Bron: www.rivm.nl, geraadpleegd in januari 2017.

³⁴ www.rivm.nl. Aspecifieke lage rugklachten: omvang en gevolgen.

³⁵ Miedema HS. Course, prognosis and management of nonspecific musculoskeletal disorders. Rotterdam; Erasmus university Medical Center, July 2016. Pag. 13.

³⁶ CVZ-rapport oefentherapie bij aspecifieke rugklachten 2011:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/03/25/behandeling-van-chronische-aspecifieke-lage-rugklachten>

opgesteld aan, dat er met voortvarendheid voor moet worden gezorgd dat het onderzochte oefenprogramma wordt aangeboden aan alle patiënten die daarvoor in aanmerking komen.³⁷ Dit gebeurde destijds, en nu nog steeds onvoldoende vanwege beperkingen in vergoeding binnen de Zorgverzekeringswet. Het is goed denkbaar dat een deel van de patiënten, die in beginsel een indicatie hebben voor behandeling met oefentherapie, uit kostenoverwegingen voor medisch specialistische interventies kiezen, zoals behandeling door een anaesthesioloog op een pijnpoli of een medisch specialistisch pijnrevalidatieprogramma, omdat deze vergoed kunnen worden ten laste van de basiszorgverzekering. Daarnaast zou een deel van de verwijzingen naar medisch specialistische zorg voorkomen kunnen worden door het toepassen van een effectief oefentherapeutisch behandelprogramma, waardoor het functioneren van deze patiënten zodanig verbeterd zou kunnen zijn, dat verdere zorg niet meer geïndiceerd is. Dit geldt voor zowel verwijzingen naar de neuroloog bij (verdenking op) LRS, als voor verwijzingen naar de pijnpoli of medisch specialistische pijnrevalidatie bij andere specifieke of aspecifieke rugklachten. Deze benadering past zeer goed in de stepped care benadering die ook bij andere aandoeningen wordt voorgestaan, zoals perifeer arterieel vaatlijden en artrose van heup en knie.

4.3 Conclusie Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de indicaties lumboradiculair syndroom zonder motorische uitval en aspecifieke lage rugklachten goede mogelijkheden bieden voor het bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten bij meer uitgebreide toepassing ervan bij patiënten die daarvoor in aanmerking komen. Ten aanzien van kosteneffectiviteit dient specifiek aandacht te worden besteed aan de maatschappelijke effecten, gezien de omvangrijke huidige kosten die worden veroorzaakt door uitkeringen wegens ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid.

De indicaties aspecifieke lage rugklachten en LRS zonder motorische uitval voldoen in hoge mate aan de door de Adviescommissie Pakket meegegeven criteria voor prioritering van aandoeningen waarvoor in dit vervolgtraject op het systeemadvies de stand van wetenschap en praktijk wordt beoordeeld en kwaliteitsstandaarden worden ontwikkeld. Op basis van de uitkomsten van dit onderzoek kan het Zorginstituut een advies opstellen over mogelijke opname van fysio- en oefentherapie voor deze indicaties in de basisverzekering.

Wij zullen aan de betrokken partijen voorstellen dit onderzoeks- en adviseringstraject te integreren in het vervolgtraject (het groeiscenario) dat wij hebben beschreven in het systeemadvies fysio- en oefentherapie van december 2016.³⁸ Voor dit vervolgtraject hebben wij inmiddels een stuurgroep ingericht. Zoals wij in dat systeemadvies aan de minister van VWS hebben geadviseerd, is van belang om met betrokken partijen na te gaan of er aanvullende maatregelen nodig zijn om hen in staat te stellen hun rol in het geschetste groeiscenario op passende wijze te kunnen invullen. Ook adviseerden wij om voorrang te geven aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van fysio- en oefentherapeutische behandelingen binnen bestaande onderzoeksprogramma's dan wel hiervoor additionele middelen beschikbaar te stellen.

³⁷ Standpunt Zorginstituut n.a.v. MINT studie (2015):

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2015/12/15/anesthesiologische-pijnbestrijdingstechnieken-radiofrequente-deneratie-bij-chronische-aspecifieke-lage-rugklachten>

³⁸ Systeemadvies Zorginstituut december 2016:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/20/systeemadvies-fysio--en-oefentherapie>

5 Consultatie belanghebbende partijen

5.1 Geconsulteerde partijen

Het Zorginstituut heeft het conceptrapport voorgelegd aan de volgende belanghebbende partijen:

- Koninklijk Nederland Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF);
- Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM);
- Stichting Keurmerk Fysiotherapie (SKF);
- Patiëntenfederatie Nederland;
- Ieder(in);
- Reumafonds;
- Poly-Artrose Lotgenoten Vereniging;
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG);
- Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV);
- Federatie Medisch Specialisten (FMS);
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV);
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR);
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN);
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN);
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA);
- Nederlandse Zorgautoriteit (NZa);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

5.2 Ontvangen reacties

Van de volgende partijen is een reactie op het conceptadvies ontvangen: NVN, VRA, SKF, ZN, NZa, NHG, NOV, een gezamenlijke reactie van KNGF, NVR, VvOCM, Reumafonds en NHPR (Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie) en een gezamenlijke reactie van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars en de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHB en NVHP). De ontvangen reacties zijn als bijlage 8 bij dit rapport gevoegd.

Hieronder gaan wij in hoofdlijnen in op de ontvangen reacties, voor over deze betrekking hebben op op het radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval en artrose aan heup en knie (met uitzondering van de effectiviteitsbeoordeling).

Daar waar de reacties in gaan op de effectiviteitsbeoordelingen van artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis worden deze behandeld in standpunten over deze onderwerpen in de bijlagen 4 tot en met 6.

• **Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval**

De **NHG** geeft aan dat ons rapport aansluit bij de huidige NHG-standaarden.

De **NVN** plaatst enkele kanttekeningen bij het vóórkomen van een radiculair syndroom met motore verschijnselen. In het conceptrapport worden enkele opmerkingen gemaakt die, naar de mening van de NVN, niet overeen komen met de neurologische praktijk en bovendien juist in tegenspraak lijken te zijn met het wetenschappelijk bewijs dat hiervoor is. Een voorbeeld hiervan staat in de tekst van paragraaf 4.2.1:

- 1• alinea; de verwachting is dat dit in een groot aantal gevallen daadwerkelijk zal leiden tot verwijzing voor operatief ingrijpen.
- 2• alinea; immers, een groot aantal van deze patiënten wordt eerst naar de

neuroloog verwezen en een groot deel daarvan wordt vervolgens geopereerd.

De NVN geeft aan dat de conclusie uit wetenschappelijk onderzoek echter is dat neurochirurgische interventie geen invloed heeft op (de kans) op herstel van motore uitval. Wel is aangetoond dat bij het ontbreken van spontaan herstel van pijn, de periode met pijn bekort wordt door neurochirurgische interventie middels herniotomie.

In het algemeen is in de neurologische praktijk derhalve aanhoudende radiculare pijn (langer dan 6-12 weken) juist de reden om neurochirurgische interventie te overwegen en niet zozeer motore uitval. Patiënten met lumbaal radiculair syndroom met motore uitval vormen wel een groep patiënten die zeer regelmatig op de polikliniek neurologie gezien worden.

Reactie Zorginstituut

De bewering in het rapport is niet dat radiculair syndroom met motore verschijnselen weinig vóórkomt, maar dat het weinig vóórkomt als indicatie voor verwijzing naar de fysiotherapeut. Dit wordt ondersteund door de opmerking iets verderop in de reactie van de NVN, dat patiënten met motorische uitval een groep vormt die zeer regelmatig op de polikliniek neurologie wordt gezien. In het rapport wordt de verwachting uitgesproken dat verwijzing naar de neuroloog in een groot aantal gevallen zal leiden tot operatief ingrijpen.

Omdat de tekst in de 1e alinea 'een groot aantal' verwarrend kan zijn, hebben wij deze gewijzigd in 'een deel van'. Hetzelfde geldt voor de tekst in de 2e alinea 'een groot deel', die wij hebben vervangen in 'een deel'.

De opmerking dat in de praktijk juist aanhoudende radiculare pijn (langer dan 6-12 weken) en niet zozeer motore uitval de reden is om neurochirurgische interventie te overwegen, zien wij als ondersteuning voor onze stellingname, dat beter onderzoek verricht kan worden naar de effectiviteit van fysio- en oefentherapie bij een breder indicatiegebied, zoals patiënten met een radiculair syndroom zonder motorische uitval of de algehele groep van patiënten met rugklachten. Omdat in dit rapport niet wordt ingegaan op de indicaties voor interventies van patiënten die door de neuroloog en/of neurochirurg worden gezien en de effectiviteit daarvan, nemen wij de opmerking over (het gebrek aan) effectiviteit van opereren bij een hernia met motore uitval ten aanzien van de uitval zelf (niet de pijn) voor kennisgeving aan.

KNGF/NVR/Reumafonds/NHPR/VvOCM en de SKF kunnen zich vinden in het voorgestelde traject. Wel vragen partijen aandacht voor de opzet en het doel van enkele recent begonnen onderzoeksprojecten op dit gebied. Partijen stellen voor dit, en enkele detailopmerkingen bij de huidige tekst, verder te bespreken in de stuurgroep die is ingericht voor het vervolgtraject op het systeemadvies dat het Zorginstituut in december 2016 heeft uitgebracht.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut stemt in met dit voorstel van partijen.

De **VRA** deelt de opvatting van het Zorginstituut dat er weinig evidence is voor effectiviteit van gesuperviseerde oefen- en fysiotherapie bij deze patiëntengroep en dat de meeste patiënten met motorische uitval naar de neuroloog verwezen worden. Onderzoek kan zich daarom beter richten op de indicaties specifieke rugklachten en hernia zonder motorische uitval.

De VRA merkt op dat wij in ons rapport verwijzen naar een eerder rapport van het CVZ (2011) waaruit aanwijzingen komen dat oefentherapie (< 3 maanden) met aandacht voor gedragsverandering conform het biopsychosociaal model ter behandeling van chronische aspecifieke lage rugklachten in beginsel een effectieve behandeling is, die voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Naar de idee van de VRA past het niet in het kader van deze rapportage die betrekking heeft op 'hernia met en zonder motorische uitval' om advies te geven over fysio- en oefentherapie bij aspecifieke (lage) rugklachten omdat deze aandoening separaat beoordeeld dient te worden.

Over aspecifieke rugklachten bestaat inmiddels zeer veel literatuur aldus de VRA; er zijn talloze studies van voldoende populatiegrootte en goede methodologische kwaliteit die de effectiviteit van oefentherapie, educatie, en andere behandelwijzen zoals multidisciplinaire revalidatiebehandeling onderzocht hebben.

De VRA deelt de mening van het Zorginstituut dat patiënten met een hernia zonder motorische uitval niet automatisch fysiotherapeutische behandeling behoeven, maar tekent hierbij aan dat deze patiënten vrijwel altijd rugklachten hebben en houden. Het is daarom naar de mening van de VRA niet zinvol om de groep patiënten onder de noemer 'hernia zonder motorische uitval' te onderscheiden van de groep 'aspecifieke (lage) rugklachten'.

Het zou naar het oordeel van de VRA beter zijn om een zorgstandaard te ontwikkelen waarin beide 'aandoeningen', die wellicht meer een continuüm vormen dan medisch te onderscheiden aandoeningen, worden beschreven.

De VRA onderschrijft verder de aanbeveling om te kijken naar effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten bij deze omvangrijke patiëntengroep, waarbij een stepped care model wellicht bruikbaar is. Hierbij onderschrijft de VRA nadrukkelijk de aanbeveling om bij dergelijk onderzoek naar kosteneffectiviteit ook de maatschappelijke effecten zoals ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid e.d. te betrekken en niet alleen een afweging op basis van de korte termijn kosten te maken.

Reactie Zorginstituut

De studie van het CVZ die wordt aangehaald in de paragraaf over aspecifieke rugklachten geeft aan dat het Zorginstituut al langere tijd met dit onderwerp bezig is en dat er in het verleden al diverse standpunten zijn ingenomen. Dit onderschrijft het belang om deze indicatie verder te onderzoeken in het traject dat in het vervolg op het systeemadvies fysio- en oefentherapie is gestart. De inhoudelijke opmerkingen over de standpunten zijn niet bedoeld als advisering ten aanzien van fysio- of oefentherapie bij aspecifieke lage rugklachten zonder een nieuwe analyse van de literatuur en hernieuwde standpuntbepaling. Dat is dan ook niet de conclusie. In de conclusies staat het volgende:

"De indicaties aspecifieke lage rugklachten en LRS zonder motorische uitval voldoen in hoge mate aan de door de Adviescommissie Pakket meegegeven criteria voor prioritering van aandoeningen waarvoor in dit vervolgetraject op het systeemadvies de stand van wetenschap en praktijk wordt beoordeeld en kwaliteitsstandaarden worden ontwikkeld. Op basis van de uitkomsten van dit onderzoek kan het Zorginstituut een advies opstellen over mogelijke opname van fysio- en oefentherapie voor deze indicaties in de basisverzekering."

Een beoordeling van de kosteneffectiviteit en een budgetimpactanalyse maken deel uit van die advisering.

- **Artrose aan heup en knie**

De **NOV** geeft aan zich op hoofdlijnen te kunnen vinden in dit onderdeel van het

rapport. Ook de **NHG** heeft geen opmerkingen. Het rapport sluit aan bij de huidige NHG-standaarden.

Verschillende partijen hebben vragen bij het maximaal aantal behandelingen van 12 dat als bewezen effectief wordt beschouwd. De VRA geeft aan dat hierover te discussiëren valt en dat het aantal behandelingen ook mee zal moeten worden genomen in de geplande evaluatie. De SKF en ZN vragen zich af of het aantal van 12 behandelingen eenmalig is of bijvoorbeeld geldt per jaar of per gewricht dat is aangedaan.

KNGF/NVR/Reumafonds/NHPR/VvOCM zijn van mening dat het aantal behandelingen dat wij adviseren in de basisverzekering op te nemen aanzienlijk hoger zou moeten liggen. Partijen geven aan, onder verwijzing naar de studie van Fransen et al, 2015 dat dit aantal op minimaal 18 en maximaal 24 zou moeten liggen en dat hierbij nog twee boostersessies moeten worden opgeteld om te zorgen dat het effect van de behandeling beklijft.

De partijen plaatsen ook enkele opmerkingen bij berekende substitutie-effecten. De **SKF** geeft aan dat het eigen risico dat geldt voor de basisverzekering niet in de budgetimpactanalyse is betrokken. Ook geeft de **SKF** aan dat de patiënt met artrose die nu fysio- of oefentherapie krijgt vergoed vanuit de aanvullende verzekering geen eigen risico betaalt, en mogelijk is de nieuwe situatie wel, voor zover het eigen risico nog niet is opgebruikt.

ZN wijst erop dat de kostenberekening gebaseerd lijkt op het gemiddeld van de hoogste tarieven van vijf zorgverzekeraars. Deze tarieven zullen niet door iedere zorgaanbieder worden herkend. **KNGF/NVR/Reumafonds/NHPR/VvOCM** ziet de drie beschreven scenario's in de budgetimpactanalyse niet terug in het advies in die zin dat het advies is het opnemen van maximaal 12 behandelingen oefentherapie is de basisverzekering.

De **SKF** en **ZN** vragen ook hoe en de wie de diagnosestelling plaatsvindt. Dient die diagnose door de huisarts te worden vastgesteld of door de medisch specialist (radiologisch)?

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut gaat uit maximaal 12 behandelingen per periode van 12 maanden, waarbij in het algemeen, conform de vigerende richtlijn, de behandelingen zullen plaatsvinden binnen een tijdsbestek van 8 tot 12 weken.

Er zijn weliswaar onderzoeken beschikbaar waarin een hogere behandelingsfrequentie is toegepast, echter die hogere behandelingsfrequentie leidde niet (per definitie) tot betere uitkomsten. Een beperkt aantal behandelingsessies sluit aan bij het principe, dat de fysiotherapiebehandeling beoogt om zelfmanagement te bevorderen en patiënten te ondersteunen in het realiseren van een gedragsverandering waarmee zij een duurzaam hoger beweegniveau bereiken. In de huidige KNGF-richtlijn artrose heup-knie wordt aanbevolen om de behandelingsessies te verspreiden over een langere behandelingsperiode met wat hogere frequentie in de eerste fase en lagere frequentie in de latere stadia. Dit kan dan de overgang vergemakkelijken naar het zelfstandig handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit. Een additionele overweging bij het kiezen van het maximum aantal behandelingsessies is, dat bij een hoger aantal rekening gehouden moet worden met naar rato hogere interventiekosten, waardoor de budgetimpactanalyse negatief zou zijn uitgevallen.

Patiënten kunnen na verloop van tijd (na de hiervoor genoemde periode van 12 maanden) opnieuw een indicatie hebben voor oefentherapie onder supervisie van

een fysio- of oefentherapeut bij artrose van heup of knie. Dit kan gaan om een ander gewricht maar zou ook hetzelfde gewricht kunnen betreffen bij een nieuwe klachtenepisode. Dit kan echter alleen als de eerder behandeling effectief is gebleken en als betrokken met elkaar is een kwaliteitsstandaard hiervoor duidelijke start- en stopcriteria hebben beschreven.

De budgetimpactanalyse, en de drie scenario's die daarin zijn beschreven, zijn alleen bedoeld om het substitutie-effect in beeld te brengen van het opnemen van oefentherapie bij artrose van heup en knie in de basisverzekering en waren niet bedoeld als aanbevelingen voor de praktische uitvoering.

Wij hebben de minister van VWS geadviseerd om de NZa te vragen om samen met betrokken partijen een passende bekostigingsstructuur voor deze interventie te ontwikkelen en in de praktijk te testen. In deze bekostigingsstructuur zou wellicht ook rekening kunnen worden gehouden met een verschil in 'zorgzwaarte' van verzekerden, maar wel binnen de bandbreedte van de aanspraak op grond van de Zvw.

De opmerkingen van de SFK over het eigen risico zijn terecht. In de budgetimpactanalyse is geen rekening gehouden met het eigen risico van patiënten. Wij weten namelijk niet bij welk deel van de patiënten met heup- en knieartrose en in welke mate het eigen risico wordt ingezet ten behoeve van artrose. Het kan zijn dat een deel van de patiënten die in enig jaar alleen voor oefentherapie bij artrose een beroep doen op de Zvw worden geconfronteerd met een eigen bijdrage die bij vergoeding van de oefentherapie uit de aanvullende verzekering niet van toepassing is. Ook hier geldt dat wij niet weten in welke mate die voorkomt. Duidelijk is wel dat, zoals wij ook in het systeemadvies van december 2016 hebben aangegeven dat het feit dat oefentherapie in de huidige situatie niet wordt vergoed ook tot knelpunten leidt. Die opvatting door alle betrokken partijen onderschreven. Overigens wordt dit punt ook in het aangekondigde evaluatie-onderzoek meegenomen.

Er is in de budgetimpactanalyse inderdaad gerekend met de tarieven die ZN in haar reactie noemt. We zullen dat nog verduidelijken. Overigens merken wij op dat in geval wij met een lager tarief hadden gerekend het substitutie-effect (nog) positiever zou zijn uitgevallen.

Met betrekking tot de diagnosestelling is het Zorginstituut van oordeel dat een verwijzing naar de medisch specialist geen zinnige zorg betreft (wat betreft kosten, maar ook wat betreft impact voor de patiënt), aangezien de diagnose artrose een klinische diagnose is waarbij radiologie niet noodzakelijk is (zie NHG-standaard niet-traumatische knieklachten). Daarnaast staat een radiologische diagnose artrose niet gelijk aan een klinische diagnoses, d.w.z. dat er mensen zijn met vrij ernstige degeneratieve afwijkingen die geen tot weinig klachten hebben en mensen met vrijwel geen afwijkingen die heftige, bij artrose passende klachten hebben.

Fysio- en oefentherapie is binnen de Zvw direct toegankelijk. Het Zorginstituut is van mening dat de fysio- of oefentherapeut, gelet op de in de beroepsprofielen opgenomen competenties, in staat moet zijn de klinische diagnose artrose te stellen.

6 Adviescommissie Pakket

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 24 februari 2017 gesproken over de vraag of maximaal 12 behandelingen fysio- en oefentherapie bij artrose van knie en heup in het verzekerde pakket moeten worden opgenomen.

De commissie onderschrijft het positieve concept advies van het Zorginstituut en de daaraan ten grondslag liggende argumenten.

Ook kan zij zich erin vinden om maximaal 12 behandelingen te vergoeden. Omdat zij het belangrijk vindt dat patiënten zo min mogelijk worden geconfronteerd met een eigen risico, steunt zij het advies dat deze maximaal 12 behandelingen plaatsvinden binnen een tijdspanne van maximaal 8 tot 12 weken. Zo wordt zoveel mogelijk voorkómen dat zij twee keer een eigen risico moeten betalen als de behandelingen toevallig in twee kalenderjaren plaatsvinden.

De commissie merkt wel op dat deze interventie moet worden gezien als onderdeel van een breder, meer integraal zorgtraject, en niet als "stand alone" interventie. Zij gaat ervan uit dat de beroepsgroepen vorm zullen geven aan een dergelijk integraal zorgtraject in de herziene richtlijn(en) waaraan gezamenlijk wordt gewerkt.

Tevens sprak de commissie in dezelfde vergadering over de door het Zorginstituut voorgestelde aanpak voor de indicatie hernia met motorische uitval.

Zij onderschrijft dat het verbreden van deze te onderzoeken indicatie naar de groepen patiënten met specifieke lage rugklachten en Lumbosacraal Radiculair Syndroom (LRS: een belangrijke groep van specifieke lage rugklachten) zonder motorische uitval aan beleidsrelevantie zal winnen. Daarom steunt zij het voorstel om met deze indicaties een vervolgtraject van onderzoek en advisering in te gaan zoals voorgesteld in het systeemadvies fysio- en oefentherapie van het Zorginstituut van december 2016. Op basis van de uitkomsten van dit traject kan vervolgens worden geadviseerd over mogelijke opname van (een aantal behandelingen) fysio- en oefentherapie bij deze indicaties.

7 Advies Zorginstituut

7.1 Artrose aan heup en knie

Het Zorginstituut adviseert de minister van VWS om maximaal 12 behandelingen oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij artrose aan heup of knie op te nemen in de basisverzekering. Het gaat om hierbij om maximaal 12 behandelingen per periode van 12 maanden, waarbij over het algemeen de behandelingen zullen plaatsvinden binnen een tijdsbestek van 8 tot 12 weken.

Deze zorg voldoet aan de pakketcriteria. Het opnemen van deze zorg in de basisverzekering leidt tot positief substitutie-effect van € 5 miljoen op jaarbasis.

Onder verwijzing naar ons eerder systeemadvies, is het Zorginstituut van oordeel dat de oefentherapie bij artrose voor heup en knie een goede kandidaat is voor een praktijktest met een andere wijze van bekostiging, onder meer omdat een deel van de zittingen in groepsverband zou kunnen plaatsvinden. Wij adviseren de minister van VWS daarom om de NZa te vragen om samen met de patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en zorgaanbieders te kijken naar een andere wijze van bekostiging van de te verzekeren prestatie en die andere bekostigingswijze ook in de praktijk te testen.

7.2 Reumatoïde artritis en spondyloartritis

Het Zorginstituut adviseert de minister om oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij reumatoïde artritis en spondyloartritis niet op te nemen in de basisverzekering.

Het Zorginstituut is van oordeel dat deze zorg niet bewezen effectief is. Zorg die niet bewezen effectief is, wordt niet in de basisverzekering opgenomen. Toetsing aan de pakketcriteria noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid is daarom in dit rapport niet aan de orde.

Het Zorginstituut stelt vast dat methodologisch goed onderzoek van voldoende omvang nodig is om de effectiviteit van oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij deze aandoeningen aan te tonen. Bij de opzet van dat onderzoek moet van te voren worden nagedacht over de populaties bij wie deze zorg aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze interventie optimaal kan worden ingezet. De onderzoeksresultaten zouden vervolgens hun beslag moeten krijgen in kwaliteitsstandaarden (multidisciplinaire richtlijnen).

In ons systeemadvies over fysio- en oefentherapie van december 2016³⁹ merkten wij al op dat zorgaanbieders en patiëntenorganisaties hebben aangegeven het hen aan voldoende middelen voor het opstellen van kwaliteitstandaarden en het uitvoeren van onderzoek ontbreekt. Wij hebben de minister van VWS daarom geadviseerd om met betrokken partijen na te gaan of er aanvullende maatregelen nodig zijn om hen in staat te stellen hun rol in het geschetste groeiscenario op passende wijze te kunnen invullen. Ook adviseerden wij om voorrang te geven aan

³⁹ Systeemadvies fysio- en oefentherapie – Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg, Zorginstituut Nederland, 19 december 2016

onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van fysio- en oefentherapeutische behandelingen binnen bestaande onderzoeksprogramma's dan wel hiervoor additionele middelen beschikbaar te stellen. De Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut heeft het belang van het beschikbaar komen van financiering voor beide bovengenoemde activiteiten benadrukt. Het is het Zorginstituut bekend dat de minister van VWS en de partijen binnen de paramedische zorg werken aan bestuurlijke afspraken rondom onder meer de kwaliteit van zorg. Het Zorginstituut beveelt de betrokken partijen en de minister van VWS aan om bovenstaande punten te betrekken in die bestuurlijke afspraken.

Een andere mogelijkheid voor de financiering van effectiviteitsonderzoek biedt wellicht de recent door de minister van VWS aangekondigde herinrichting van de regeling voor voorwaardelijke toelating (Brief 21 februari 2017 van de minister van VWS aan de Voorzitter van de Tweede Kamer) Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Binnen de huidige randvoorwaarden kan onderzoek naar de effectiviteit van kortdurende gesuperviseerde oefentherapie geen kandidaat zijn voor voorwaardelijke toelating, aangezien kortdurende fysio- en oefentherapie uitgesloten zorg betreft.

7.3

Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

'Hernia met motorische uitval' biedt naar het oordeel van het Zorginstituut geen goede mogelijkheden voor het bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten. Het merendeel van de patiënten met deze indicatie wordt, conform vigerende richtlijnen, verwezen naar de neuroloog. Het uitbrengen van een advies over louter deze aandoening heeft daarom geen meerwaarde.

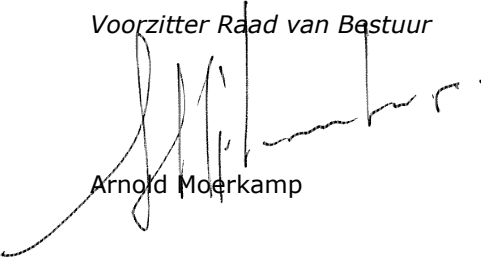
Het Zorginstituut constateert dat lumboradiculair syndroom zonder motorische uitval en aspecifieke lage rugklachten goede mogelijkheden bieden voor het bestuderen van effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten. Deze aandoeningen voldoen in hoge mate aan de door de Adviescommissie Pakket meegegeven criteria voor prioritering van aandoeningen waarvoor in dit vervolgtraject op het systeemadvies de stand van wetenschap en praktijk wordt beoordeeld en kwaliteitsstandaarden worden ontwikkeld. Wij zullen aan de betrokken partijen voorstellen dit onderzoeks- en adviseringstraject te integreren en te prioriteren in het vervolgtraject (het groeiscenario) dat wij hebben beschreven in het systeemadvies fysio- en oefentherapie van december 2016.

8 Vaststelling

In zijn vergadering van 6 maart 2017 heeft de Raad van Bestuur het rapport 'Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval' vastgesteld. De adviezen die het Zorginstituut in dit rapport geeft, moet worden gezien in samenhang met het hiervoor genoemde systeemadvies over fysio- en oefentherapie.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Arnold Moerkamp', written over a horizontal line.

Arnold Moerkamp



> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Zorginstituut
T.a.v. de heer drs.A.H.J. M
Voorzitter Raad van bestuur van ZiNL
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg
Team B

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij

Datum **6 - NOV. 2015**
Betreft Substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie

Geachte heer M.

Bij het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen op 18 juni 2015 heeft de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Tweede Kamer mijn aandacht gevraagd voor het onnodig gebruik van zware vormen van zorg dat mogelijk zou worden bevorderd door de inhoud van het verzekerde pakket. In dit verband werd als voorbeeld genoemd de fysiotherapie bij claudicatio intermittens (etalagebenen), waarvan de eerste 20 behandelingen voor verzekerden van 18 jaar en ouder niet in het pakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) zijn opgenomen. Dit zou tot ongewenste substitutie naar medisch-specialistische zorg -in dit geval vaatchirurgie- kunnen leiden. In reactie hierop heb ik geantwoord dat met het oog op het bevorderen van substitutie en van gepast gebruik volgens het principe van stepped care, gezien moet worden of lichtere zorgvormen onderdeel van het verzekerde pakket moeten zijn. In dat licht heb ik over de fysiotherapie aangegeven dat er een concreet en getoetst voorstel moet komen of voor enkele specifieke aandoeningen, zoals bijvoorbeeld claudicatio intermittens, met ingang van 2017 de eerste behandelingen fysiotherapie duurzaam in het basispakket kunnen worden opgenomen. Een dergelijke opname in het Zvw-pakket moet eraan bijdragen dat door fysiotherapie bij specifieke aandoeningen waarvoor fysiotherapie de eerst aangewezen behandeloptie, sprake is van aantoonbare en inboekbare substitutie.

Op ambtelijk niveau heeft hierover overleg plaatsgevonden met het Zorginstituut Nederland, het Koninklijk Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). In dit overleg is het verband gelegd met het Programma Zinnige Zorg dat het Zorginstituut uitvoert. In het kader van dat programma vindt binnen het gebied Ziekten van hart- en vaatstelsel een verdiepingsonderzoek plaats naar zorg bij perifeer arterieel vaatlijden (PAV) dat begin 2016 wordt afgerond. Aan de hand van de uitkomsten van dit verdiepingsonderzoek PAV zou het Zorginstituut kunnen adviseren over opname in het Zvw-pakket van de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens. Verder zijn tijdens dit overleg naast claudicatio intermittens nog drie andere aandoeningen genoemd waarbij vergoeding van de eerste behandelingen fysiotherapie uit het Zvw-pakket mogelijk zou kunnen bijdragen aan substitutie vanuit medisch-specialistische zorg en daarmee tot een meer gepast gebruik van zorg.

Kenmerk

141126-852993-CZ

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.



**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg
Team B

Kenmerk
141126-852993-CZ

Deze aandoeningen betreffen artrose van knie en heup (is ook opgenomen in het Programma Zinnige Zorg), reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval.

Gelet op het bevorderen van substitutie en meer gepast gebruik van zorg verzoek ik het Zorginstituut een instroomadvies over de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens waarin het Zorginstituut zich aan de hand van de vigerende pakketcriteria uitspreekt over de mogelijke opname in het Zvw-pakket. Ik verzoek het Zorginstituut daarbij in zijn advies mee te nemen hoe effecten, in de zin van gepast gebruik van zorg en substitutie, van een mogelijke opname van fysiotherapie bij claudicatio intermittens gemeten kunnen worden. Gaarne ontvang ik het rapport van het Zorginstituut voor 1 april 2016. Ook verzoek ik het Zorginstituut in zijn advies aan te geven wat de budgettaire consequenties zijn van opname in het verzekerde pakket van de Zvw, daarbij rekening houdend met de besparing die voorkomt uit een verminderd gebruik van medisch-specialistische zorg, te weten vaatchirurgie. Met het oog op de noodzakelijke voorbereiding van de besluitvorming komend voorjaar over een eventuele pakketopname per 1 januari 2017, ontvang ik uw inzichten omtrent de budgettaire gevolgen graag zo vroeg mogelijk maar uiterlijk voor 1 maart 2016.

Daarnaast verzoek ik het Zorginstituut mij in een later stadium te adviseren of vergoeding uit het Zvw-pakket van de eerste behandelingen fysiotherapie bij artrose van knie en heup, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval leidt tot substitutie van zorg en meer gepast gebruik van zorg. De rapporten over deze drie aandoeningen ontvang ik graag begin 2017.

Ook zou ik graag mede aan de hand van deze casus van het Zorginstituut een bredere beschouwing ontvangen over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysiotherapie in het Zvw-pakket. Staan de prikkels op de juiste manier om de meest gunstige uitkomst te krijgen. Ik denk daarbij ook aan de wetenschappelijke onderbouwing van langer doorbehandelen. Verder vraag ik specifieke aandacht voor de verkeerde prikkels die kunnen ontstaan door omdraaiing van het vergoedingensysteem (ipv de eerste 20 behandelingen zelf betalen, de eerste behandelingen vergoeden). Ik denk hierbij ook aan het risico dat behandelingen die mensen zelf kunnen betalen of die (door natuurlijk herstel) vanzelf overgaan, ten lasten van de zorgverzekering worden gebracht waardoor de zorg voor chronisch zieken zou kunnen worden verdrongen.



Ook verzoek ik in deze analyse in te gaan op de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt om oefeningen te doen en andere aanwijzingen van de fysiotherapeut op te volgen, met het oog op een betere uitkomst van de fysiotherapeutische behandeling.

Ik ontvang dit bredere rapport graag na de zomer van 2016.

Ik zie uw rapporten met belangstelling tegemoet.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg
Team B

Kenmerk
141126-852993-CZ

Bijlage 2 - Wettelijk kader en bekostigingssystematiek

1. De te verzekeren prestatie

- Zorgverzekeringwet (Zvw)

In artikel 10, onder a, van de Zvw is bepaald dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.

- Besluit zorgverzekering (Bzv)

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

In artikel 2.1, derde lid van het Bzv is bepaald dat een verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw (artikel 2.4, eerste lid, Bzv). Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, met uitzondering van de zorg zoals tandarts-specialisten die plegen te bieden, alsmede **paramedische zorg** als bedoeld in artikel 2.6.

- Paramedische zorg

Paramedische zorg omvat fysiotherapie, oefentherapie, logopedie, ergotherapie en diëtetiek. In artikel 2.6, tweede lid, Bzv is bepaald dat fysio- en oefentherapie de zorg omvat zoals fysio- en oefentherapeuten die plegen te bieden ter behandeling van de in bijlage 1 (verder te noemen: de chronische lijst) aangegeven aandoeningen, voor zover de daarbij aangegeven termijn niet is overschreden. Deze zorg omvat voor verzekerden van achttien jaar en ouder niet de eerste 20 behandelingen. Voor verzekerden jonger dan achttien jaar bestaat fysiotherapie en oefentherapie in andere gevallen dan artikel 2.6, tweede lid, Bzv, tevens uit ten hoogste negen behandelingen van dezelfde aandoening per jaar, bij ontoereikend resultaat te verlengen met ten hoogste negen behandelingen.

Op deze algemene regeling zijn op dit moment twee uitzonderingen, waarbij vergoeding ten laste van de basisverzekering vanaf de eerste behandeling plaatsvindt. Bekkenfysiotherapie in verband met urine-incontinentie omvat voor de verzekerden van achttien jaar of ouder ten hoogste negen behandelingen. Per 1 januari 2017 bestaat ook aanspraak op gesuperviseerde oefentherapie bij perifeer arterieel vaatlijden in stadium 2 Fontaine (claudicatio intermittens). Deze zorg omvat voor verzekerden van achttien jaar of ouder ten hoogste 37 behandelingen gedurende maximaal 12 maanden.

- De chronische lijst

De chronische lijst is samengesteld in overleg met onder meer: patiënten/cliënten, zorgaanbieders, zorgverzekeraars, verwijzers en wetenschappelijke instituten. Startpunt voor de samenstelling was de basislijst chronische aandoeningen uit het NIVEL-rapport 'De omvang van fysiotherapeutische behandeling naar verschillende patiëntencategorieën'.

Aan de hand van een aantal criteria is bepaald welke aandoeningen uit deze basislijst op de

chronische lijst zouden moeten komen te staan die geldt voor vergoeding vanuit de basisverzekering. Een aandoening werd op de lijst opgenomen wanneer sprake was van stoornissen die leiden tot beperkingen waarvan de verwachting was dat langdurige of intermitterende fysiotherapie of oefentherapie Cesar/Mensendieck leidt tot behoud van het functioneren of tot vermindering van de beperkingen (in elementaire bewegingsvaardigheden, persoonlijke verzorging (ADL) of mobiliteit). In dit criterium is rekening gehouden met het behandeldoel van de fysio- en oefentherapie dat zich richt op de gevolgen van een aandoening.

Een toetsing aan stand van de wetenschap en praktijk, zoals die nu zijn invulling heeft gekregen bij de beoordeling van het pakketcriterium effectiviteit (zie paragraaf 3.2) heeft indertijd (medio jaren negentig) niet plaatsgevonden.

2. Bekostiging

De bekostiging van fysio- en oefentherapie vindt plaats op grond van beleidsregels van de NZa (op basis van de Wet marktordening gezondheidszorg). Het doel van deze beleidsregels is vastleggen van het beleid met betrekking tot diverse prestatiebeschrijvingen en het (tarief)soort voor fysio- en oefentherapeutische zorg.

In de prestatiebeschrijvingen fysio- en oefentherapie wordt een groot aantal (bekostigings)prestaties onderscheiden. Bekostiging vindt plaats per zorgactiviteit (zitting); het zogenoemde 'fee for service-model'. Samenvattend gaat het om (combinaties van) screening, intake en onderzoek en om individuele zittingen, lange zittingen, telefonische zittingen en groepzittingen. Daarnaast bestaan er onder meer toeslagen voor behandelingen aan huis, in een instelling of buiten de reguliere werktijden.

Voor prestaties vastgelegd in de beleidsregels fysio- en oefentherapie gelden vrije tarieven. De tarieven komen tot stand door onderhandeling tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder.

Bijlage 3 - Beoordelingswijze Zorginstituut

• Inleiding

De basisverzekering is een collectieve verzekering waar alle verzekerden aan mee betalen, ongeacht of zij er gebruik van maken. Om het draagvlak voor deze solidariteit te behouden, is het belangrijk dat we kunnen uitleggen welke zorg wel en niet in de basisverzekering is opgenomen of zou moeten worden opgenomen. Dit doen wij aan de hand van de pakketcriteria noodzakelijkheid, effectiviteit, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid. De wijze waarop wij deze pakketcriteria toepassen hebben wij beschreven in de rapporten Pakketbeheer in de praktijk¹ en Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk².

Van de pakketcriteria heeft alleen het pakketcriterium effectiviteit een 'knock out' karakter. Zorg die niet bewezen effectief is, is of wordt niet in de basisverzekering opgenomen; toetsing aan de andere pakketprincipes is in dat geval niet meer aan de orde. De drie andere criteria hebben in opzet geen 'knock out' karakter, maar worden in combinatie met elkaar beoordeeld indien de effectiviteit is aangetoond.

In onderstaande paragrafen geven wij een beknopte schets van de pakketcriteria en de wijze waarop die worden toegepast in onze beoordelingen.

• Effectiviteit

Alleen zorg die voldoende effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk), wordt vergoed vanuit de basisverzekering³.

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot een relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

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. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

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 assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan zijn conclusie.

¹ Pakketbeheer in de praktijk deel 3, College voor zorgverzekeringen, 14 oktober 2013

² Beoordeling Stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie), Zorginstituut Nederland, januari 2015

³ 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).

- **Noodzakelijkheid**

De vraag die bij het pakketprincipe noodzakelijkheid aan de orde is, is: *Rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg, gegeven de culturele context, een claim op de solidariteit?*⁴

Enerzijds betreft dit pakketprincipe de criteria 'ziektelast' en 'zorgbehoefte', anderzijds gaat het om de samenhang met de kosten van de interventie (op individueel niveau). Het idee achter een verzekering is immers dat deze de kosten dekt die niet voor eigen rekening kunnen komen.

Ziektelast en zorgbehoefte

Met de ziektelast bepalen we hoe ernstig een ziekte of aandoening is en daarmee de medische noodzakelijkheid van een behandeling daarvan. De gedachte daarachter is dat mensen meer solidair zijn met anderen wanneer de ziektelast van een aandoening groter is. Wanneer de aandoening minder erg zou zijn is er dus minder reden om de behandeling ervan in de verzekering op te nemen. Dit klinkt logisch, maar in de praktijk worden hier wel bezwaren tegen aangevoerd. Die heeft het Zorginstituut verwoord in de verschillende zogenaamde 'lage ziektelast rapporten' in antwoord op een vraag van de minister of het mogelijk is behandelingen voor aandoeningen met een lage ziektelast uit te sluiten van de zorgverzekering.

De belangrijkste bezwaarpunten waren dat dit kan conflicteren met het 'stepped care' principe van de behandeling. Wanneer behandelingen voor aandoeningen van minder ernstige kwalen niet worden vergoed, zouden mensen kunnen afzien van deze behandelingen waardoor de aandoening kan verergeren en de behandeling voor de patiënt dan uiteindelijk meer belastend en duurder kan zijn dan de oorspronkelijk in te zetten behandeling.

Een argument dat hier weer tegen in is te brengen is, is dat hiermee in de plaats wordt getreden van de eigen verantwoordelijkheid van mensen en dit kan leiden tot medicalisering van (relatief eenvoudige) gezondheidsproblemen. Deze argumenten raken de vraag of het om noodzakelijk te verzekeren gaat: de andere dimensie van noodzakelijkheid.

In de volgende hoofdstukken zullen we daar waar informatie over de ziektelast beschikbaar is en waar die informatie relevant is voor onze beoordeling verder op dit aspect ingaan. In algemene zin merken we op dat wel steeds duidelijker blijkt dat het kunnen bewegen van vitaal belang is voor de gezondheid en zeker die van ouderen, bij wie de mobiliteit minder wordt. Daar waar fysio- en oefentherapie hieraan kan bijdragen is dat van belang voor de volksgezondheid.

Noodzakelijk te verzekeren zorg

Het tweede aspect van noodzakelijkheid is de noodzaak om een behandeling ook daadwerkelijk te verzekeren (een claim op de solidariteit gerechtvaardigd is). Een belangrijk doel van de zorgverzekering is weliswaar om gelijke toegang voor burgers tot noodzakelijke zorg te borgen, maar dat doel moet wel in een redelijke verhouding staan tot het middel. Om te bepalen of dat zo is, maken we gebruik van wat uit de verzekeringstheorie bekend is. Of iets in aanmerking komt om te verzekeren, hangt dan af van de kans dat een ongewenste situatie zich voordoet in combinatie met de mogelijk (financiële) consequenties van die ongewenste situatie. Het moet natuurlijk wel 'ergens over gaan'. Wanneer een interventie relatief goedkoop is, kan het duurder zijn het in de verzekering op te nemen dan hiervan af te zien. We hebben voorbeelden gezien van hulpmiddelen die verzekerd waren en die na uitstroom veel goedkoper zijn geworden (zoals de rollator). De markt kan dan beter zijn werk doen dan wanneer er een 'gegarandeerde afzet' is via de verzekering. Daarnaast is het belangrijk te kijken naar de mogelijke gevolgen van verzekeren. Iets wel verzekeren kan leiden tot overconsumptie of moral hazard. Iets niet verzekeren kan leiden tot

⁴ Pakketbeheer in de praktijk deel 3, College voor zorgverzekeringen, 14 oktober 2013

onderconsumptie, het mijden van zorg en uiteindelijk tot gezondheidsverlies. Dit laatste is een argument dat vaak wordt ingebracht om te bepleiten een interventie in de zorgverzekering op te nemen of te handhaven. Wat ook kan gebeuren als iets niet is verzekerd, is dat substitutie plaatsvindt naar alternatieven die nog wel worden vergoed. Voor al deze argumenten geldt dat zij moeten worden afgewogen tegen de fundamentele opvatting dat burgers ook een eigen verantwoordelijkheid hebben om hun gezondheidsproblemen op te lossen. Die verantwoordelijkheid kan niet onbepaald worden afgewenteld op de zorgverzekering.

Bij de discussie of de verzekering het juiste instrument is, speelt ook het vraagstuk van de financiële draaglast van de verzekerde een rol. Deze betaalt immers al een maandelijks premie (nominaal en inkomensafhankelijk), ongeacht of hij of zij vergoeding van een behandeling krijgt. Eventueel kan hij of zij bij onvoldoende draagkracht gecompenseerd worden via de zorgtoeslag. Ook is er een eigen risico dat een patiënt moet betalen vóór dat hij of zij de kosten van een behandeling krijgt vergoed. Wanneer we menen dat een interventie voor eigen rekening kan komen, kan dat als onrechtvaardig worden ervaren en het kan mogelijk ook (groepen) mensen in financiële problemen brengen. Vooral wanneer sprake is van cumulatie van kosten omdat mensen ook andere zorgkosten moeten maken die niet of slechts gedeeltelijk worden vergoed. Het feit dat vooral chronische patiënten en/of minder kapitaalkrachtige verzekerden deze kosten moeten maken, wordt dikwijls als argument gebruikt dat kosten niet voor eigen rekening kunnen komen.

Het Zorginstituut is altijd van mening geweest dat inkomensverschillen niet mogen worden afgewenteld op de collectieve zorgverzekering. Aanspraken krachtens de Zorgverzekeringswet gelden voor iedereen. Het feit dat een deel van de mogelijke gebruikers moeite zal hebben iets voor eigen rekening te nemen, is geen reden om de interventie voor alle verzekerden in de verzekering op te nemen. Dat zou immers leiden tot een stijging van de totale zorgkosten (en daarmee van de zorgpremie) doordat collectief wordt betaald voor zorg die voor eigen rekening kan komen. En er zijn immers andere manieren om mensen voor wie dit nodig is financieel te compenseren voor hun zorgkosten, bv. fiscaal of vanuit de gemeente.

De beoordeling of een interventie voor eigen rekening kan komen, moet dan ook worden bepaald vanuit het gezichtspunt van het individu in zijn algemeenheid en niet vanuit het gezichtspunt van enkele groepen van patiënten.

- **Kosteneffectiviteit**

Bij het criterium kosteneffectiviteit staat de vraag centraal of de meerkosten van de interventie in een redelijke verhouding staan tot de gewonnen effectiviteit. Meerkosten en meerwaarde worden bepaald in vergelijking met de beste behandeling van dat moment. In een kosteneffectiviteitsanalyse worden twee interventies of situaties met elkaar vergeleken voor wat betreft kosten en effecten, waarbij het verschil in kosten wordt afgezet tegen het verschil in effectiviteit.

In zijn rapport 'Richtlijnen voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg' van februari 2016 heeft het Zorginstituut inzichtelijk gemaakt op welke wijze kosteneffectiviteit in beeld kan worden gebracht en welke elementen daarbij een rol spelen.

- **Uitvoerbaarheid**

Uitvoerbaarheid is een criterium dat vooral kijkt naar de consequenties van een advies. We kijken of het advies haalbaar en houdbaar is. Haalbaar in de zin dat er wellicht organisatorische of administratieve aspecten zijn waar aan moet worden gedacht. Ook het draagvlak van een advies speelt hierbij een rol. Zullen partijen het gaan uitvoeren of zijn er mogelijk risico's aan verbonden. Hier ligt een duidelijke relatie met de effecten die het verzekeringsinstrument kan hebben. Iets wat kan gebeuren wanneer we zorg uitsluiten, is dat er substitutie plaatsvindt: de zorg die is geschrapt, wordt vervangen door zorg die nog wel wordt vergoed. Hiermee bereiken we niet het beoogde effect, namelijk dat mensen zelf de verantwoordelijkheid nemen voor hun zorg. Het is een dilemma of dit dan een reden is om

zorg in de verzekering te houden. Wanneer we dit wel doen, wentelen we kosten die individueel gedragen kunnen worden af op het collectief. Doen we dit niet, dan kunnen therapieontrouw, zorgmijding, onderconsumptie of substitutie een gevolg zijn.

Een ander uitvoerbaarheidsaspect is de afbakening wanneer bijvoorbeeld een deel van de middelen zou uitstromen of alleen voor bepaalde groepen van patiënten in het pakket zou blijven. Het is dan van belang dat er een duidelijk onderscheid is te maken tussen wel of niet vergoede middelen waar zorgverzekeraars op kunnen inkopen en waarop zij declaraties kunnen controleren.

Bij de houdbaarheid kijken we tot slot naar de betaalbaarheid op macroniveau. Daarbij betrekken we de substitutie-effecten die kunnen optreden wanneer wij adviseren een bepaalde interventie in het te verzekeren pakket op te nemen.



Zorginstituut Nederland

Bijlage 4

Standpunt gesuperviseerde oefentherapie bij artrose van heup of knie

Beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk

Datum 6 maart 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2016073684

Contactpersoon

Afdeling Pakket

Auteurs

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 Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk—9
 - 2.1.1 Werkwijze—9
 - 2.1.2 Proces—9

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11

- 3.1 Achtergrondinformatie artrose—11
 - 3.1.1 Risicofactoren—11
 - 3.1.2 Diagnostiek—11
 - 3.1.2.1 Aanvullend onderzoek—11
 - 3.1.3 Prevalentie en incidentie—12
 - 3.1.4 Spontaan beloop—12
 - 3.1.4.1 Ziektebelasting—12
 - 3.1.5 Criteria volgens ACR—13
 - 3.1.6 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (plaats van oefentherapie)—13
 - 3.1.7 Doel van oefentherapie—14
 - 3.1.8 Werkingsmechanisme—14
 - 3.1.9 Richtlijnen—14
 - 3.1.9.1 Oefentherapie in Nederlandse richtlijnen—15
 - 3.1.9.2 Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties—16
 - 3.1.9.3 Lopende klinische studies—16
- 3.2 Beoordelingsstappen—16
- 3.3 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—16
 - 3.3.1 Scoping—17
 - 3.3.2 Vraagstelling—17
 - 3.3.3 Patiëntenpopulatie—17
 - 3.3.4 Interventie—17
 - 3.3.5 Comparator—17
 - 3.3.6 Uitkomstmaten—17
 - 3.3.6.1 Meetinstrumenten—18
 - 3.3.6.2 Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—19
 - 3.3.7 Minimaal vereiste follow-up periode—19
 - 3.3.8 Passend onderzoeksprofiel—19
- 3.4 Opzet en resultaten systematische review door Erasmus MC—19
 - 3.4.1.1 Zoekstrategie—19
 - 3.4.1.2 Resultaten search literatuur—20
- 3.5 Resultaten systematische review Erasmus MC rapport—20
 - 3.5.1 Resultaten literatuursearch—20
 - 3.5.2 Kenmerken van de studies—20
 - 3.5.2.1 Heupartrose—20
 - 3.5.2.2 Knieartrose—21
 - 3.5.3 Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs—21
 - 3.5.3.1 Heupartrose—21

3.5.3.2	Knieartrose—22
3.5.4	Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten—22
3.5.4.1	Heupartrose—22
3.5.4.2	Knieartrose—24
3.6	Conclusie Erasmus MC—27
4	Vaststellen eindbeoordeling 'stand van wetenschap en praktijk'—29
4.1	Inleiding—29
4.2	Bespreking relevante aspecten—29
4.3	Eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk—30
5	Beoordelingsproces en standpunt—31
5.1	Raadpleging partijen—31
5.1.1	Reacties conceptstandpunt—31
5.2	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—34
5.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—34
	Bijlage 1: Overzicht van standpunten—35
	Bijlage 2: Referenties—39
	Bijlage 2: Systematische review van het Erasmus MC

Samenvatting

We beantwoorden de vraag of oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij artrose van heup of knie in vergelijking met gebruikelijke zorg voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk. We hebben hiervoor na overleg met relevante partijen een PICOT vastgesteld. De vraagstelling gaat over volwassen patiënten gediagnosticeerd met heup- of knieartrose, waarbij we gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie en/of advies, bewegen zonder supervisie of geen behandeling). Cruciale uitkomstmaten waren percentage responders (percentage personen dat zegt baat te hebben bij oefentherapie), fysiek functioneren, kwaliteit van leven en pijn. Belangrijke uitkomstmaten waren uitstel van operatie, afname medicatiegebruik, compliance, veiligheid / bijwerkingen. Vervolgens hebben we een extern onderzoeksbureau een systematische review laten uitvoeren waarbij deze PICOT is gehanteerd. Op basis van deze review en andere relevante overwegingen heeft het Zorginstituut een eindbeoordeling gegeven.

De opgeleverde systematische review is geheel gebaseerd op RCT's. Voor heupartrose werden 15 RCT's gevonden en voor knieartrose 52 RCT's. Het aantal patiënten dat zegt baat te hebben bij de behandeling is in de oefentherapiegroep groter dan in de controle groep direct na de interventie (klinisch relevant verschil van 28-29%) en zes maanden na stoppen interventie (klinisch relevant verschil van 15% bij heup artrose). Oefentherapie leidt tot een matig-grote afname van pijn en matig-grote verbetering in fysiek functioneren direct na de interventie. De effecten zijn het grootst direct na de interventie, maar beklijven tot 6 (à 12) maanden. De compliance voor oefentherapie is groot (66-93%). Er zijn in de literatuur aanwijzingen gevonden dat oefentherapie het plaatsen van een gewrichtsvervangende operatie kan uitstellen. Er werden of geen bijwerkingen gevonden of er was lage uitval van patiënten (1 of 2 patiënten per studie) vanwege bijkomende en tijdelijke verergering van pijn. Er zijn nog enkele lopende studies gevonden maar deze zullen onze resultaten waarschijnlijk niet beïnvloeden.

De huidige richtlijnen geven allemaal het advies om met deze patiënten te oefenen. In de richtlijnen ontbreekt het echter aan een eenduidige omschrijving van onder andere de frequentie (aantal sessies) en duur (in weken) van de oefentherapie. Wel wordt in de KNGF-richtlijn artrose heup-knie aanbevolen om de behandelsessies te verspreiden over een langere behandelperiode en de frequentie af te bouwen. Dit om de overgang te vergemakkelijken naar onafhankelijke uitoefening van en het handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit. In de beoordeelde studies was de mediane duur van de oefentherapie 8 weken (heup) tot 12 weken (knie) met één sessie per week (mediaan). Wij zijn van mening dat deze periode voldoende is om een patiënt de oefentherapie aan te leren, zodat hij/zij dit zelf in de thuissituatie of in de sportschool kan voortzetten.

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie met een duur van 8-12 weken (maximaal 12 sessies) bij patiënten met klinische artrose van heup of knie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In de Zorgverzekeringswet (Zvw) is de aanspraak op fysio- en oefentherapie beperkt opgenomen. Na een aanvankelijk onbeperkte vergoeding, heeft sinds medio jaren negentig een aantal pakketbeperkingen plaatsgevonden die vooral vanuit het oogpunt van kostenbeheersing zijn genomen. Zo geldt voor volwassenen dat fysio- en oefentherapie alleen ten laste van de basisverzekering komt, wanneer het gaat om de behandeling van een aandoening die is opgenomen op de zogenoemde chronische lijst (Bijlage 1 Besluit zorgverzekering). Daarbij geldt dat de eerste 20 behandelingen per aandoening niet ten laste van de basisverzekering komen en dat sommige aandoeningen daarnaast qua behandelduur een beperking in (doorloop)tijd kennen. Voor verzekerden tot 18 jaar geldt een ruimere aanspraak.

In het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen van 18 juni 2015 heeft de Vaste Commissie de aandacht van de minister van VWS gevraagd voor het feit dat de huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie kan leiden tot substitutie naar duurdere vormen van zorg (bijvoorbeeld operaties en ziekenhuisopnamen). De commissie heeft de minister gevraagd nader onderzoek te doen naar de perverse prikkels in het pakket die de toepassing van stepped care in de weg staan.

Per brief van 6 november 2015 heeft de minister van VWS ons gevraagd om een brede beschouwing over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysio- en oefentherapie in het Zvw-pakket. Ook heeft de minister gevraagd om een aantal adviezen over de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie en het (weer) opnemen van de eerste behandelingen fysio- en oefentherapie in de basisverzekering bij enkele specifieke aandoeningen waaronder claudicatio intermittens, artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis.

1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij artrose van heup of knie in vergelijking usual care voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.1 Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk

2.1.1 *Werkwijze*

Bij het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk gaan wij na of de interventie als effectief kan worden beschouwd.

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015, www.zorginstituutnederland.nl).

2.1.2 *Proces*

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. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

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 assessmentvraagstukken 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 assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan zijn conclusie.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie artrose

Artrose (=gewrichtsslijtage) heeft als kenmerk een langzaam progressief verlies van gewrichtskraakbeen met daarbij het ontstaan van reactieve botwoekeringen (osteofyten) en periodieke prikkeling van de synoviale membraan leidend tot gewrichtsontsteking. De klachten bij artrose zijn pijn, stijfheid (ochtend en start) en op den duur kunnen bewegingsbeperking en functieverlies optreden.^{i,ii}

Artrose wordt vanwege de ontstekingscomponent in de internationale literatuur osteoarthritis genoemd. Het is een heterogeen ziektebeeld, variërend van erfelijke artrose die op zeer jonge leeftijd ontstaat tot artrose op middelbare leeftijd in een of meer gewrichten, en (meer dan 80% voorkomend) artrose bij ouderen in diverse gewrichten.ⁱ Artrose wordt vaak ingedeeld naar het aangedaan gewricht: heup, knie, wervels etc. en wordt dan ook zo vaak benoemd: coxartrose, gonartrose, spondylartrose of spondylose. Hoewel artrose in elk gewricht kan voorkomen, zijn de knie en de heup het meest aangedaan.

3.1.1 Risicofactoren

Erfelijke factoren en lokale gewrichtsfactoren (zoals ongelukken in het verleden, sportblessures, zoals meniscusletsels, houdingsafwijkingen en spierzwakte) spelen een rol bij het ontstaan van artrose. Artrose komt tegenwoordig vaker voor doordat meer mensen overgewicht hebben en omdat er meer oudere mensen zijn. De afname in het aantal personen met gewrichtsbelastend werk remt de toename van artrose iets af.ⁱⁱⁱ

3.1.2 Diagnostiek

In de huisartsenpraktijk is artrose een klinische diagnose. Er wordt aan artrose gedacht bij een leeftijd > 45 jaar, aan activiteiten gerelateerde pijn en geen of kortdurende (< 30 minuten) ochtendstijfheid. De volgende bevindingen maken de diagnose artrose waarschijnlijker: verminderde flexie of extensie; crepitaties bij bewegingsonderzoek; gevoeligheid van de gewrichtsspleet; benige verbreding van het kniegewricht.ⁱⁱ

3.1.2.1 Aanvullend onderzoek

De diverse richtlijnen stemmen overeen in de aanbevelingen rondom diagnostiek. Aanvullend onderzoek is niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose artrose in de huisartsenpraktijk.

Zo wordt in de NHG-standaard Niet-traumatische knieklachten (2016) gesteld dat voor het vaststellen of uitsluiten van knieartrose beeldvormend onderzoek (zoals röntgenfoto of MRI) niet geïndiceerd is, omdat de relatie tussen afwijkingen, gevonden bij beeldvormend onderzoek, en de klachten van de patiënt vaak onduidelijk is.ⁱⁱ Op de foto kunnen afwijkingen te zien zijn, terwijl er toch weinig klachten zijn. Omgekeerd kan de foto er goed uitzien, terwijl iemand veel pijn heeft. Op röntgenfoto's is in het beginstadium niets te vinden. De ruimte tussen twee botuiteinden op de foto zegt iets over de dikte van het kraakbeen, maar de kwaliteit van dat kraakbeen is op de foto niet te zien. Later kunnen wel karakteristieke afwijkingen te zien zijn: botuitsteeksels, versmalling van de gewrichtsspleet (de ruimte tussen de botuiteinden) door het verlies van kraakbeen, en verdichting van het bot onder het kraakbeen. De CBO-richtlijn diagnostiek en behandeling van heup-

en knieartrose (2007) stelt dat aanvullend radiologisch onderzoek in principe alleen geïndiceerd is wanneer de uitslag consequenties heeft voor het therapeutisch handelen.ⁱ In de KNGF-richtlijn artrose heup en knie (2010)¹ staat dat de *klinische diagnose* wordt gesteld door een arts op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Daarnaast wordt in een aantal gevallen laboratoriumonderzoek en/of conventioneel radiologisch (röntgen)onderzoek verricht: strikt genomen zijn beide niet noodzakelijk bij een patiënt met een klassieke anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

3.1.3 Prevalentie en incidentie

In 2015 kregen naar schatting 52.800 mensen de diagnose knieartrose van de huisarts: 19.100 mannen en 33.700 vrouwen. Knieartrose is daarmee de meest voorkomende artrose. In hetzelfde jaar werd de diagnose heupartrose in totaal 34.800 keer gesteld en de diagnose van artrose aan overige ledematen (overige perifere artrose) 52.400 keer gesteld ([NIVEL Zorgregistraties eerste lijn](#)).² De jaarprevalentie voor knieartrose was 564.000 en voor heupartrose 381.000.

Tabel 1. Artrose naar type, 2015

	Nieuwe gevallen		Jaarprevalentie	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
Per 1.000 personen				
Heupartrose	1,5	2,6	15,8	29,1
Knierartrose	2,3	3,9	22,7	41,6
Overige perifere artrose	1,9	4,3	15,9	39,1
Totaal			48,8	92,4
Absolute aantallen				
Heupartrose	12.700	22.100	132.700	248.500
Knierartrose	19.100	33.700	190.400	355.700
Overige perifere artrose	15.700	36.700	133.300	333.800
Totaal			409.900	789.200

Bron: [NIVEL Zorgregistraties eerste lijn](#)
ICPC-code L89-L91

3.1.4 Spontaan beloop

Pijn bij artrose heeft vaak een geleidelijk verloop. Aanvankelijk zijn de pijnklachten aanwezig met tussenpozen, vervolgens na bewegen, en uiteindelijk is er altijd pijn.ⁱⁱⁱ Uit onderzoek naar chronische ziekten blijkt dat aandoeningen van het steun- en bewegingsapparaat vergeleken met andere chronische aandoeningen zoals diabetes, astma, cardiovasculaire aandoeningen relatief het meest belastend zijn. Artrose is de belangrijkste oorzaak van pijn van het steun- en bewegingsapparaat en invaliditeit in Europa en de USA. De patiënten ervaren hun algemene gezondheid als slecht omdat de pijn hen beperkt in hun dagelijkse activiteiten.ⁱ Artrose kan leiden tot ernstige beperkingen. De patiënt kan afhankelijk worden van zijn omgeving en van gezondheidsvoorzieningen.ⁱⁱⁱ

3.1.4.1 Ziektelast

De ernst van een specifieke aandoening (ziektelast) kan bepaald worden met de disability weights van de WHO. Hiermee wordt de ernst van een aandoening weergegeven op een schaal tussen de 0 en 1, waarbij 0 staat voor geen ziektelast en 1 een hoge ziektelast. De disability weight voor onbehandelde knieartrose is 0,171 (95% BI: 0,117 - 0,24) en voor behandelde knieartrose 0,079 (95% BI: 0,053 - 0,115).^{iv}

¹ De richtlijn 'Artrose heup-knie' (KNGF, 2010) is geagendeerd voor herziening.

² <https://www.volksgezondheinzorg.info/onderwerp/artrose/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-en-aantal-nieuwe-gevallen-van-artrose>.

3.1.5 *Criteria volgens ACR*

Volgens de American College of Rheumatology (ACR) wordt artrose gekenmerkt door pijn in synoviale gewrichten. De pijn is aanwezig in het merendeel van de dagen van de voorafgaande maand en gaat gepaard met klinische, radiologische of laboratorium verschijnselen.³ Deze criteria zijn volgens de ACR eigenlijk niet zozeer bedoeld voor het stellen van een diagnose, maar dienen vooral voor onderzoeksdoeleinden om uniforme patiënten populaties te verkrijgen.^{v,vi}

3.1.6 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (plaats van oefentherapie)*

Er bestaat voor artrose geen behandeling die tot genezing leidt. In de klinische praktijk voor knie- en heupartrose wordt gewerkt volgens het stepped-care principe. Binnen dit principe wordt zorg geboden die niet zwaarder is dan nodig en worden complexere interventies pas aangeboden als eenvoudige maatregelen onvoldoende resultaat hebben opgeleverd.

In de NHG-richtlijn niet-traumatische knieklachten beschrijft de conservatieve zorg voor artrose patiënten.

De eerste stap is het geven van voorlichting en adviezen ten aanzien van lichaamsbeweging en gewichtsreductie en het voorschrijven van analgetica.

Voorlichting en advies

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

- Regelmatige en voldoende intensieve lichaamsbeweging (bijvoorbeeld ten minste een half uur matig intensief bewegen per dag) ter vermindering van pijn en verbetering van het functioneren. Deze lichaamsbeweging dient te bestaan uit een combinatie van oefeningen gericht op mobiliteit, spierkracht en uithoudingsvermogen.
- Er wordt met de patiënt besproken over de wijze waarop een oefenprogramma kan worden gestart (individueel of onder begeleiding). Dit hangt onder andere af van de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. De patiënt wordt verwezen naar www.thuisarts.nl voor een oefenprogramma.
- Met de patiënten met overgewicht of obesitas (BMI \geq 25 kg/m²) wordt de mogelijkheid om deel te nemen aan interventies gericht op gewichtsreductie, zoals dieet en oefentherapie besproken.

Bij onvoldoende effect van het advies om voldoende lichaamsbeweging te krijgen wordt met de patiënt besproken om een oefenprogramma te starten onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut. Patiënten kunnen hulpmiddelen, zoals het gebruik van een wandelstok (aan de gezonde zijde) of rollator, overwegen als ondersteuning van hun behandeling als zij klachten ondervinden bij activiteiten in het dagelijkse leven.

Medicamenteuze behandeling

Ter ondersteuning van de algemene adviezen kan een analgeticum worden geadviseerd. Bij een tussentijdse verergering of bij onvoldoende pijnvermindering met analgetica wordt de mogelijkheid van toediening van intra-articulaire corticosteroïdeninjecties besproken.

³ Artrose is niet vast te stellen door bloedonderzoek. Uw arts laat vaak wel bloed prikken om andere aandoeningen, zoals reumatoïde artritis, jicht of ijzerstapelingsziekte (hemochromatose) zo veel mogelijk uit te sluiten. (www.reumafonds.nl).

Controles en verwijzing

De effecten van de gegeven adviezen en niet-medicamenteuze behandelingen moeten na drie maanden geëvalueerd worden en de effecten van medicamenteuze adviezen na een tot twee weken. Patiënten met knieartrose die ondanks maximale conservatieve behandeling in de eerste lijn ernstige klachten en belemmeringen in het dagelijks functioneren houden, worden naar een orthopedisch chirurg verwezen voor het bespreken van de mogelijkheid van een knieervangende operatie. Een patiënt komt in aanmerking voor een gewrichts vervangende operatie indien er een bepaalde mate van artrose is vastgesteld middels röntgenonderzoek (NOV richtlijn totale knie prothese, 2016) en als de patiënt ernstige pijn en belemmeringen in het dagelijkse leven ervaart. Dit is dus vooral individueel bepaald. Hoewel de huisartsen geen richtlijn voor heupartrose hebben, gaan we ervan uit dat dit ook voor heupartrose geldt.

3.1.7

Doel van oefentherapie

De fysiotherapeut richt zich bij de behandeling niet primair op ziekte en zorg. Hij stimuleert beweeggedrag dat de gezondheid positief beïnvloedt en ondersteunt de cliënt in het uitvoeren van activiteiten.^{vii} Bij artrose geldt specifiek dat de progressie van artrose niet is te beïnvloeden door de fysiotherapeut. De gevolgen van de aandoening, zoals beperkingen in activiteiten en participatie, verminderde inspanningstolerantie of spierkracht echter wel. Daar speelt de fysiotherapeut dan ook een belangrijke rol. De fysiotherapeut begeleidt een patiënt bij het proces van verbeteren en/of leren omgaan met zijn klachten en beperkingen in activiteiten in het dagelijks leven. Het doel is om verergering of complicaties van de aandoening te voorkomen en het vergroten van de zelfredzaamheid (KNGF-richtlijn artrose heup-knie, 2010). De behandeling heeft vooral ook als doel, de patiënt te leren zo zelfstandig en verantwoord mogelijk te bewegen en is erop gericht dat mensen beter leren omgaan met de aandoening. De fysiotherapeut kan ook ingeschakeld worden rond een operatieve ingreep in verband met heup- en/of knieartrose, om ervoor te zorgen dat de patiënt goed wordt voorbereid op de operatie en dat de patiënt na de operatie zo spoedig mogelijk weer in de thuissituatie kan functioneren (KNGF-richtlijn artrose heup-knie, 2010). Hiermee onderscheidt deze oefentherapie zich van andere vormen van lichamelijke activiteit die de patiënt onderneemt, hetzij zelfstandig, hetzij in groepsverband. Bij deze lichamelijke activiteit worden niet de te bereiken primaire specifieke individuele behandeldoelen van tevoren vastgesteld.

3.1.8

Werkingsmechanisme

Oefentherapie richt zich op het opheffen of verminderen van pijn en beperkingen in de dagelijkse activiteiten. Het vergroten van de spierkracht (zowel extensoren als flexoren), het verbeteren van proprioceptie⁴ en het verminderen van extensiebeperkingen (van de knie) als gevolg van oefentherapie zijn verklarende factoren voor het afnemen van pijn en verbeteren van het functioneren.

3.1.9

Richtlijnen

De Nederlandse richtlijnen die gaan over diagnostiek en behandeling van heup en/of knieartrose zijn:

Richtlijnen heupartrose

- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV): Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose (2007).

⁴ Proprioceptie of positiezin is het vermogen van een organisme om de positie van het eigen lichaam en lichaamsdelen waar te nemen. De signalen voor de proprioceptie komen uit verschillende soorten sensoren die overal in het bewegingsapparaat voorkomen. De signalen van al deze sensoren worden voor een deel al direct in het ruggenmerg verwerkt en teruggekoppeld naar de verschillende betrokken spieren.

- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF): Richtlijn artrose heup-knie (2010). Deze richtlijn is in herziening.
- Vereniging voor Oefentherapie, Cesar en Mensendieck (VvOCM): Richtlijn artrose heup en knie (2013).
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV): Totale heupprothese (2010). Deze richtlijn is in herziening sinds mei 2016.

Richtlijnen knieartrose

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): Niet-traumatische knieproblemen (2016).
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV): Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose (2007). De richtlijn 'Artrose heup knie - conservatieve behandeling' wordt ontwikkeld.
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF): Richtlijn artrose heup-knie (2010). Deze richtlijn is in herziening.
- Vereniging voor Oefentherapie, Cesar en Mensendieck (VvOCM): Richtlijn artrose heup en knie (2013).
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV): Totale knieprothese (2014).

In ontwikkeling

De multidisciplinaire richtlijn artrose heup en knie - conservatieve behandeling (NOV) wordt op dit moment ontwikkeld. Deze richtlijn zal de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose' (NOV, 2007) vervangen.

3.1.9.1 Oefentherapie in Nederlandse richtlijnen

In de KNGF-richtlijn artrose heup-knie (2010)^{1,5} wordt het volgende aanbevolen⁶:

- Oefentherapie om pijn te verlichten en fysieke prestaties te verbeteren; LoE:1
- Gesuperviseerde oefentherapie; LoE: 2
- Specifieke soorten oefeningen of intensiteiten; LoE:3
- Dat een oefenprogramma minstens spierversterking moet omvatten, oefeningen om het uithoudingsvermogen te verhogen, loopoefeningen en functionele oefeningen, al dan niet in combinatie met elkaar; LoE:4
- Dat de inhoud en de intensiteit van het trainingsprogramma moet worden aangepast aan de doelstellingen van de patiënt in termen van beperkingen in activiteit en de beperkingen in participatie; LoE:4
- Dat evenwicht en proprioceptie oefeningen en / of een graded activity programma kan worden overwogen in individuele gevallen; LoE:4
- Het verspreiden van de behandelsessies over een langere periode met lagere frequenties in de latere stadia van het oefenprogramma, om de overgang van oefentherapie te vergemakkelijken naar onafhankelijk uitoefening van en het handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit; LoE:4
- Dat na een periode van gesuperviseerd oefenen, patiënten moeten worden doorverwezen naar reguliere sportcentra voor lichaamsbeweging en sportieve activiteiten; LoE:4
- Op basis van de momenteel beschikbare gegevens, kan het gebruik van hydrotherapie om pijn en stijfheid verminderen en de fysieke prestaties te verbeteren noch worden aanbevolen noch worden afgeraden; LoE:1
- Hydrotherapie kan in individuele gevallen worden overwogen, bijvoorbeeld voor patiënten die ernstige pijn hebben en die geen baat hebben bij land-based oefentherapie of voor wie andere behandelingen niet beschikbaar zijn; LoE:4

⁵ Fransen 2008; Hernandez 2008; Jamtveldt 2008; Moe 2007; Doi 2008; Jan 2008; Lim 2008; Aglamis 2008; McCarthy 2004; Deyle 2005; Mangione 1999; Veenhof 2006; Diracoglu 2005; Veenhof 2006; Pisters 2007; Bartels 2007; Fransen 2007; Hinman 2007; Lund 2008; Silva 2008; Wang 2006

⁶ Level of Evidencence (LoE): gebaseerd op EBRO methode, waarbij level LoE 1 hiërarchisch hoger is dan LoE 4.

In de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose (2007) wordt het volgende aanbevolen: Bij patiënten met artrose van de heup of knie is oefentherapie aanbevolen om pijn te verminderen en fysiek functioneren te verbeteren. Een gecombineerde interventie van medicatie en oefentherapie wordt aanbevolen als eerste keus voor bijna alle patiënten. LoE: A1 (knee); A2 (hip).

In de VvOCM-richtlijn artrose heup en knie (2013) wordt aangegeven dat oefenprogramma's bij heup en knieartrose geïndividualiseerd, onder supervisie en regelmatig moeten worden gedaan.

In de meeste richtlijnen ontbreekt het aan een eenduidige omschrijving van de inzet van oefentherapie; de FITT factoren staan niet beschreven (FITT: frequentie, intensiteit, tijdsduur en type). Dit maakt een vertaling naar de klinische praktijk moeilijk en kan leiden tot praktijkvariatie.

- 3.1.9.2 Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties
Een aantal Amerikaanse verzekeraars vergoedt kortdurende oefentherapie (bijv. maximum van 60 dagen) bij patiënten waarbij van te voren wordt geschat dat het fysiek functioneren en/of pijn kan verbeteren binnen een redelijk acceptabele termijn (bijlage 1).
- 3.1.9.3 Lopende klinische studies
Twee potentieel relevante lopende studies werden gevonden voor heupartrose: NCT01697241, ACTRN12614000426684. Voor knieartrose zijn 7 relevante lopende studies gevonden: NCT01638962, NCT01245283, NCT01682980, NCT02388646, RBR-7s6ymc, ACTRN12616000054415, TCTR20160219001. Deze studies lijken te voldoen aan onze PICOTs. Het is de vraag of deze aanvullende studies nog zullen leiden tot een andere effectschatting. Voor een uitgebreide rapportage verwijzen we naar het rapport van het Erasmus (bijlage 3, pagina 156-158).
- 3.2 Beoordelingsstappen**
Voor de beoordeling volgen wij de stappen die horen bij het werken volgens de principes van Evidence Based Medicine (EBM), te weten:
- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.3);
 - Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5.4);
 - Vaststellen eindbeoordeling (zie hoofdstuk 4).
- 3.3 Zoeken en selecteren van evidence/informatie**
Een gebruikelijke strategie om te zoeken naar informatie die relevant is voor een beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:
- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
 - Intervention = de te beoordelen interventie;
 - Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie), en
 - Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;

- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

3.3.1 *Scoping*

We hebben een concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 5.1). Na de scoping is een definitieve PICOT vastgesteld, welke we hebben weergegeven in paragrafen 3.3.3 t/m 3.3.8. Vervolgens hebben we onderzoeksbureau Erasmus MC een systematische review laten uitvoeren naar de effectiviteit van oefentherapie bij artrose bij heup of knie (bijlage 3).

3.3.2 *Vraagstelling*

1. Voldoet actieve oefentherapie (land-based & water-based) onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij heupartrose aan de stand van de wetenschap en praktijk?
2. Voldoet actieve oefentherapie (land-based & water-based) onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij knieartrose aan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.3.3 *Patiëntenpopulatie*

1. diagnose heupartrose volgens geaccepteerde American College of Rheumatology (ACR) criteria.⁷
2. diagnose knieartrose volgens geaccepteerde American College of Rheumatology (ACR) criteria.⁸

3.3.4 *Interventie*

Actieve oefentherapie (land-based & water-based) onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut ter bevordering of behoud van spierkracht en/of balans en/of het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en verbeteren van kwaliteit van leven. Deze actieve therapie kan als monotherapie gegeven worden of in combinatie met een andere component (bv educatie, motivational training). De actieve component dient de belangrijkste component van de behandeling te zijn.

3.3.5 *Comparator*

Usual care (medicatie en/of advies), niet gesuperviseerde oefentherapie thuis (home-based) of wachtlijst (geen behandeling).

3.3.6 *Uitkomstmaten*

Cruciaal:

- Fysiek functioneren (ICF model: op niveau van activiteiten en participatie);
- Kwaliteit van leven (SF-36 PCS of SF-12 PF);
- Percentage responders;
- Pijn.⁹

Belangrijk:

- Uitstel van operatie;

⁷ Pijn in de heup en ten minste 2 van de volgende kenmerken: 1. bezinking \leq 20 mm na 1 uur; 2. op de röntgenfoto osteofyten femoraal of acetabulair; 3. op de röntgenfoto gewrichtsspleetversmalling.

⁸ Pijn in de knie en tenminste 3 van de volgende 6 kenmerken: 1. leeftijd \geq 50 jaar; 2. stijfheid minder dan 30 min.; 3. crepiteren; 4. pijn bij palpatie van het bot; 5. vervorming van het bot; 6. geen warmte bij palpatie.

⁹ Tijdens de bespreking met de wetenschappelijke adviesraad (WAR) van het Zorginstituut is de PICOT besproken. De WAR adviseerde om pijn als cruciale uitkomstmaat mee te nemen. Tijdens de scoping van de PICOT met partijen werd echter aangegeven dat pijnvermindering niet het primaire behandeldoel is van de oefentherapie en daarom niet als cruciale uitkomstmaat zou moeten worden meegenomen. De inhoudelijk expert die vanuit het Erasmus MC betrokken was bij de literatuurreview adviseerde ons om pijn wel als cruciale uitkomstmaat mee te nemen, aangezien dit een zeer patiëntrelevante uitkomstmaat is. Het Zorginstituut heeft uiteindelijk besloten pijn mee te nemen als cruciale uitkomstmaat.

- Afname medicatiegebruik;
- Compliance;
- Veiligheid/bijwerkingen.

3.3.6.1 Meetinstrumenten

Responders

Percentage patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling op een anker vraag. Een anker vraag kan bijvoorbeeld zijn: in hoeverre vindt u dat uw fysiek functioneren is verbeterd in de afgelopen X weken? (ja/nee).

Vragenlijsten

Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS)

De HOOS is een valide en betrouwbare vragenlijst specifiek voor mensen met heupartrose. Dit instrument omvat de dimensies 'pijn', 'stijfheid', 'functioneren in het dagelijks leven', 'functioneren in vrije tijd en sport' en 'kwaliteit van leven'. De HOOS is eenvoudig in het gebruik^{viii}. De subschalen worden gescoord door middel van een 5-punts Likertschaal. Door middel van een scoresysteem worden de scores omgerekend naar een schaal van 0 tot 100. Hoe hoger de score hoe groter de problemen. De HOOS-PS is een verkorte weergave van de HOOS en bestaat uit 5 vragen.

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

De Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) is een valide en betrouwbare vragenlijst voor mensen met knieartrose. De KOOS is eenvoudig in het gebruik.^{ix} De subschalen van de KOOS zijn gelijk aan die van de HOOS. De KOOS-PS is een verkorte weergave van de KOOS en bestaat uit 7 vragen.

De Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC)

De Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) is een valide en betrouwbare vragenlijst, met subschalen voor pijn (score 0-20), stijfheid (score 0-8) en fysiek functioneren (score 0-68) bij mensen met heup- en/of knieartrose. De items op de vragenlijst worden gescoord door middel van een 5-punts Likertschaal. Een hogere score betekent meer pijn, meer stijfheid en verminderd functioneren. De totaalscore wordt berekend door de afzonderlijke scores bij elkaar op te tellen (score 0-96). Deze in het Nederlands vertaalde en gevalideerde vragenlijst is eenvoudig in het gebruik. De vragenlijst wordt veelvuldig gebruikt in (inter)nationaal onderzoek.^{x, xi}

Kwaliteit van leven wordt gemeten met behulp van vragenlijsten zoals de SF-36/RAND-36. Deze vragenlijst wordt veelvuldig gebruikt voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgerelateerde 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. Een hoge score komt overeen met een betere gezondheidstoestand. Voor deze beoordeling zijn met name de fysieke componenten relevant.

Performance test

Dit 6MWT is een klinische inspanningstest. Tijdens de 6MWT wordt de afstand gemeten die een patiënt kan lopen op een vlak, hard oppervlak in een periode van zes minuten. Het is niet bekend hoe, voor klinische doeleinden, veranderingen in de 6MWT het beste kunnen worden uitgedrukt. Dit kan als een absolute waarde of als een procentuele waarde.

- 3.3.6.2 **Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst**
 Voor de cruciale uitkomstmaten is gekeken naar gevalideerde MID's in de literatuur. Minimaal vereiste klinisch relevante (MID) is het verschil in uitkomst tussen beide groepen.

Er is geen eenduidigheid in de literatuur over de te hanteren afkapwaarden voor effectiviteit bij artrose patiënten^{xii}. Normaliter hanteren we dan een SMD default waarde van 0.5 voor continue uitkomstmaten; een matig effect. In de scoping stelden partijen voor om een lagere effectsize van 0.2 aan te houden. Er werd hiervoor onvoldoende onderbouwing gegeven. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft ons geadviseerd geen effectsize aan te houden, maar te kijken naar grootte van het effect op de verschillende uitkomstmaten en te kijken bij welke veranderscores we het effect groot genoeg vinden en wanneer niet. We hebben dit advies van de WAR overgenomen.

De onderzoekers definiëren een SMD van < 0.3 als een gering effect van de interventie; tussen 0.3 en 0.5 als een matig effect en > 0.5 als een groot effect. Dit geldt voor de uitkomstmaten pijn, fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Wij zijn het hier mee eens omdat er in dit geval sprake is van een niet invasieve behandeling zonder systemische bijwerkingen die bovendien past binnen een stepped care aanpak (voorafgaand aan een gewrichtsvervangende operatie). Bovendien gaat het om een vergelijking waarbij actieve therapie wordt vergeleken met geen behandeling (bv. wachtlijst), maar zeker ook een vergelijking met advisering over bewegen of meegekregen instructies over bewegen of home-based oefentherapie. Het geschatte effectverschil (contrast) zal daardoor niet extreem groot kunnen zijn. Wij zullen dan ook deze effect-sizes aanhouden bij het beoordelen van de grootte van het effect. Wat betreft dichotome uitkomstmaten (percentage responders) wordt in de literatuur een verschil van 15% gezien als klinisch relevant.^{xiii}

- 3.3.7 *Minimaal vereiste follow-up periode*
 Oefentherapie is gericht op het verbeteren van het fysiek functioneren en op het verbeteren van zelfmanagement. Patiënten met artrose hoeven niet permanent behandeld te worden (KNGF-richtlijn artrose heup-knie). In de beoordeling wordt dan ook gekeken naar zowel het directe behandel-effect als naar het beklijven van het effect 6 maanden na stoppen van de behandeling.

- 3.3.8 *Passend onderzoeksprofiel*
 De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin oefentherapie wordt vergeleken met usual care. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. De effectbeoordelaar is in casu de patiënt zelf.

3.4 **Opzet en resultaten systematische review door Erasmus MC**

In onderstaande paragrafen beschrijven wij beknopt de uitkomsten van de systematische review en de conclusies die de onderzoekers aan die uitkomsten verbinden. De volledige systematische review van het Erasmus MC treft u aan als bijlage 3.

- 3.4.1.1 **Zoekstrategie**
 Het Erasmus MC heeft een update uitgevoerd van een eerder verschenen Cochrane-publicaties over ditzelfde onderwerp (Fransen et al. 2014, Fransen et al. 2015 en Bartels et al. 2016). Voor de update heeft het Erasmus MC in juli 2016 een literatuursearch verricht.

3.4.1.2 Resultaten search literatuur

- In de eerder uitgevoerde Cochrane-review naar land-based oefentherapie bij heupartrose werden 10 RCT's geïncludeerd, alle gepubliceerd voor februari 2013 (Fransen et al. 2014).
- In de eerder uitgevoerde Cochrane-review naar land-based oefentherapie bij knieartrose werden 54 RCT's geïncludeerd, alle gepubliceerd voor mei 2013 (Fransen et al. 2015).
- In de eerder uitgevoerde Cochrane-review naar water-based oefentherapie bij Heup- en knieartrose werden 13 RCT's geïncludeerd, alle gepubliceerd voor april 2015 (Bartels et al. 2016).

In de update werd een aantal wijzigingen aangebracht in de inclusie- en exclusiecriteria:

- Alleen studies waarin data apart voor knie- of heupartrose werden gepresenteerd werden meegenomen.
- Studies waarin gesuperviseerde oefentherapie met een andere vorm van gesuperviseerde oefentherapie werden vergeleken werden niet meegenomen.
- Studies met als controlegroep hot packs, interferentie, ultra geluid o.i.d. werden niet meegenomen.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in het rapport van het Erasmus (bijlage 3, pag. 51-53 en pag. 80-87).

3.5 Resultaten systematische review Erasmus MC rapport

3.5.1 Resultaten literatuursearch

In totaal werden er 15 gerandomiseerde studies geïncludeerd voor de heupartrose: acht studies uit de Cochrane-review van Fransen et al. 2014, één studie uit de Cochrane-review van Bartels et al. 2016 en zes studies uit de update.

In totaal werden er 52 gerandomiseerde studies geïncludeerd voor de knieartrose: 33 studies uit de Cochrane-review van Fransen et al. 2015, drie uit de Cochrane-review van Bartels et al. 2016 en 16 studies uit de update.

3.5.2 Kenmerken van de studies

3.5.2.1 Heupartrose

Alle geïncludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met heup OA met behulp van de ACR-criteria. In drie studies waren er patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe heup [Stener-Victorin 2003, Villadsen 2014, Herman 2016]. Het totaal aantal patiënten dat is geïncludeerd en gerandomiseerd is 1402 (gemiddeld 93,5 per studie). De aantallen patiënten per interventiegroep varieerde tussen 6 en 102; vier studies worden gezien als klein (minder dan 25 patiënten in een studie-arm).

In 1 studie kregen de patiënten 'aquatic' oefentherapie (groeps-interventie onder begeleiding van een fysiotherapeut) van 30 minuten per sessie, 2x per week voor de duur van 5 weken [Stener-Victorin 2003]. In alle andere studies was de interventie oefentherapie onder begeleiding van een fysiotherapeut (niet altijd heel duidelijk aangegeven). De sessies varieerden van 30 tot 90 minuten (mediaan 60 min), de frequentie varieerde van 1 tot 3 keer per week (mediaan 1x per week), en de duur varieerde van 6 tot 12 weken (mediaan 8 weken). In alle studies is de behandeling tot maximaal 12 weken geweest. In 3 studies zijn na de interventie tevens boostersessies toegevoegd [Juhakoski, Teirlinck, Abbott]. In 9 studies is aangegeven dat het een groepsinterventie was, in 5 studies dat de interventie

individueel werd gegeven. In 1 studie was het onduidelijk of de interventie in groepsverband werd gegeven of individueel, maar individueel lijkt het meest aannemelijk. In 8 studies waren alle sessies gesuperviseerd door de fysiotherapeut.

De controle interventie bestond in 6 studies uit educatie (in een studie evt gecombineerd met pijnmedicatie), in 2 studies zijn de patiënten op de wachtlijst geplaatst, en in 5 studies werd de gebruikelijke huisartszorg in de controle groep gegeven. Slechts in 1 studie is geen mededeling gedaan over de inhoud van de controle interventie [Kraus] en in 1 studie bestond de controle interventie uit advies tot zelf thuis oefenen) [Foley].

3.5.2.2 Knieartrose

Alle geïnccludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met knie OA met behulp van de ACR-criteria; op basis van alleen klinische criteria (n=10), op basis van zowel klinische als radiologische criteria (n=32) of onduidelijk (n=10). De radiologische ernst varieerde van patiënten met Kellgren & Lawrence (K&L) graad I (mild) tot IV (ernstig). In twee studies waren er patiënten geïnccludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Villadsen 2014, Huber 2015].

Het totaal aantal patiënten dat is geïnccludeerd en gerandomiseerd is 6863 (gemiddeld 132 patiënten per studie), waarbij blijkt dat de nieuwe studies gemiddeld kleiner zijn dan de oude (gemiddeld 119.4 versus 137.6 patiënten). De aantallen patiënten per interventiegroep varieerde tussen 6 en 467; 17 studies worden gezien als klein (minder dan 25 patiënten in de kleinste studie-arm).

In vier studies kregen de patiënten 'water-based' oefentherapie (groepsinterventie) van 50-60 minuten per sessie, 3x per week voor de duur van 8-16 weken. In alle andere studies was de interventie (land-based) oefentherapie onder begeleiding van een fysiotherapeut. De sessies varieerden van 30 tot 90 minuten (mediaan 60 min), de frequentie varieerde van 1 tot 3 keer per week (mediaan 1x per week), en de duur varieerde van 2 tot 52 weken (mediaan 12 weken). In vijf studies vond stimulatie van het lange termijn effect plaats waarbij advies tot zelf thuis oefenen na de interventie zijn toegevoegd [Bautch 1997, Thomas 2002, Messier 2004, 2013, Segal 2015]. In 22 studies is aangegeven dat oefentherapie in groepsverband was, en in 23 studies dat de interventie individueel werd gegeven. In twee studies werd de interventie zowel in groepsverband als individueel gegeven [Fransen 2001, Hurley 2007] en in vijf studies was het onduidelijk of de interventie in groepsverband werd gegeven of individueel, maar individueel lijkt in die studies het meest aannemelijk.

3.5.3 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs*

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode. Na het formuleren van cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, worden de studies wat betreft hun interne validiteit beoordeeld op risk of bias. Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal andere factoren van belang: inconsistency, indirectness van bewijs, imprecision en publicationbias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd.

3.5.3.1 Heupartrose

In totaal zijn er 12 studies met een laag risico op bias (RoB). Een lage RoB studie is door de onderzoekers gedefinieerd als een studie waarbij een goede

randomisatieprocedure, en allocation concealment is gedaan en waarbij een ITT analyse is uitgevoerd. Drie studies hadden een hoog risico op bias [Hopman-Rock 2000, Stener-Victorin 2004, Tak 2005]. Er was binnen de studies over het algemeen sprake van lage niet-selectieve uitval van patiënten tussen beide behandelarmen. De patiënt kon niet worden geblindeerd (en daarmee ook niet de uitkomstmeting). Aangezien het allemaal pragmatische studies betrof waarbij de patiënt toestemming geeft om gerandomiseerd te worden tussen twee bekende behandelstrategieën, gaan we er van uit dat patiënten met een grote voorkeur voor een van beide behandelingen zich niet laten randomiseren, dus dat in de studies met name patiënten zijn geïnccludeerd die geen duidelijke voorkeur voor een van de behandelstrategieën hadden. Daarmee is het risico op vertekening van de resultaten gering of mogelijk afwezig. We gaan er dan ook vanuit dat door het gebrek aan blinderen van de patiënt de resultaten niet (erg) zijn beïnvloed.

3.5.3.2 Knieartrose

In totaal zijn er 22 studies met een laag RoB. Een lage RoB studie is door de onderzoekers gedefinieerd als een studie waarbij een goede randomisatieprocedure, en allocation concealment is gedaan en waarbij een ITT analyse is uitgevoerd. Bij 14 studies was er sprake van 'unclear' RoB en bij 16 studies was de RoB hoog. Er was binnen de studies over het algemeen sprake van lage niet-selectieve uitval van patiënten tussen beide behandelarmen. De patiënt kon niet worden geblindeerd (en daarmee ook niet de uitkomstmeting). Aangezien het allemaal pragmatische studies betrof waarbij de patiënt toestemming geeft om gerandomiseerd te worden tussen twee bekende behandelstrategieën, gaan we er van uit dat patiënten met een grote voorkeur voor een van beide behandelingen zich niet laten randomiseren, dus dat in de studies met name patiënten zijn geïnccludeerd die geen duidelijke voorkeur voor een van de behandelstrategieën hadden. Daarmee is het risico op vertekening van de resultaten gering of mogelijk afwezig. We gaan er dan ook vanuit dat door het gebrek aan blinderen van de patiënt de resultaten niet (erg) zijn beïnvloed.

3.5.4 Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten

3.5.4.1 Heupartrose

De resultaten van de meta-analyses worden uitgebreid beschreven in het rapport van het Erasmus (bijlage 3, pag. 10 t/m pag. 23, de GRADE tabel staan op pag. 55-58).

Cruciale uitkomstmaten

Percentage responders

In tabel 2 is de hoofdanalyse gepresenteerd voor de uitkomst responders voor de meetmomenten direct na de interventie (3 RCT's) en 6 maanden na de interventie (2 RCT's).

Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een klinisch relevant groter aantal patiënten dat baat heeft bij de behandeling in vergelijking met usual care direct na de interventie en zes maanden na de interventie.

Tabel 2 Resultaten meta-analyses responders: Risico verschil (95%BI)*

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.29 (0.03;0.55)	0.17 (0.08;0.26)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie
> 15% verschil tussen interventie en controle is klinisch relevant

Fysiek functioneren

In tabel 3 is de hoofdanalyse gepresenteerd voor de uitkomst fysiek functioneren, voor de meetmomenten direct na de interventie (12 RCT's) en na zes maanden na de interventie (5 RCT's).

Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft op fysiek functioneren in vergelijking met usual care direct na de interventie.

Gesuperviseerde oefentherapie heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een gering effect op fysiek functioneren in vergelijking met usual care zes maanden na de interventie.

Tabel 3 Resultaten meta-analyses fysiek functioneren: SMD (95%BI)*.

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.32 (0.13;0.52)	0.28 (0.10;0.45)

Kwaliteit van Leven

In tabel 4 is de hoofdanalyse gepresenteerd voor de uitkomst kwaliteit van leven voor de meetmomenten direct na de interventie (7 RCT's) en na zes maanden na de interventie (3 RCT's).

Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft op kwaliteit van leven in vergelijking met usual care direct na de interventie. Gesuperviseerde oefentherapie lijkt geen effect (bewijs van lage kwaliteit) te hebben op kwaliteit van leven in vergelijking met usual care zes maanden na de interventie.

Tabel 4 Resultaten meta-analyses kwaliteit van leven: SMD (95%BI)*

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.00 (-0.22;0.22)	0.02 (-0.40;0.44)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie

Pijn

In tabel 5 is de hoofdanalyse gepresenteerd voor de uitkomst pijn voor de meetmomenten direct na de interventie (11 RCT's) en zes maanden na de interventie (5 RCT's).

Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft op pijn in vergelijking met usual care direct na de interventie. Gesuperviseerde oefentherapie heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een gering effect op pijn in vergelijking met usual care zes maanden na de interventie.

Tabel 5 Resultaten meta-analyses pijn: SMD (95%BI)*

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.38 (0.20;0.56)	0.21 (0.02;0.39)
Hoofdanalyse: WOMAC/HOOS/VAS	MD 6.8 (3.1;9.4)	MD 5.6 (1.8;9.3)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie

Subgroepanalyses cruciale uitkomstmaten

Er zijn subgroepanalyses uitgevoerd naar duur interventie, type interventie, ernst van de aandoening en mate van supervisie (bijlage 3, pag. 14 t/m pag. 23, de forrestplots van de subgroepanalyses staan op 60-78).

De subgroepanalyses suggereren dat het effect van gesuperviseerde oefentherapie groter is op fysiek functioneren en pijn bij patiënten met klinische artrose. De subgroepanalyses laten ook zien dat er geen eenduidige conclusie kan worden getrokken over individuele oefentherapie of oefentherapie in groepsverband; beide typen van interventie zijn effectief. Het effect van de gesuperviseerde oefentherapie wordt niet beïnvloed door de mate van supervisie. We concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie effectief is voor alle subgroepen.

Belangrijke uitkomstmaten

De resultaten op de belangrijke uitkomstmaten worden uitgebreid beschreven in het rapport van het Erasmus (bijlage 3, pag. 23).

Medicatie vermindering

Slechts één studie heeft het gebruik van medicatie gemeten als uitkomstmaat, maar direct na de interventie bleek er geen verschil tussen de interventie- en controlegroep (SMD 0,31 (-0,11; 0,73)).

Compliantie

In de Cochrane reviews wordt geen melding gemaakt van de compliantie van de patiënten aan de interventie (oefentherapie). In de nieuwe studies (n = 6) wordt in drie studies een percentage compliantie variërend van 80% tot 93% gemeld.

Bijwerkingen

In slechts acht studies worden bijwerkingen gemeld. In twee studies zijn geen bijwerkingen gevonden en in de andere studies zijn 1 à 2 patiënten uitgevallen, veelal vanwege bijkomende pijnklachten of verergering van pijn.

Uitstel van operatie

In drie studies is geëvalueerd hoeveel mensen met artrose van de heup gedurende het onderzoek in aanmerking kwamen voor een nieuwe heup (Svege 2015, Bieler 2016 en Teirlinck 2016). In één studie met 109 patiënten is geëvalueerd hoeveel mensen binnen 6,5 jaar na inclusie een nieuwe heup heeft gekregen [Svege 2015]. Dit was in de oefentherapiegroep 40% (gemiddeld 5,4 jaar na inclusie) vergeleken met 57,4% in de controle groep (gemiddeld 3,5 jaar na inclusie) met een RD = 0.17 (95%CI: -0.01 – 0.36). Ongeveer zes jaar na de interventie blijkt dat patiënten in de oefentherapie groep 17% minder kans hebben op een nieuwe heup en blijkt de tijd tot het krijgen van een nieuwe heup in de oefentherapie groep langer dan in de controle groep [Svege 2015]. Data over continuering van oefentherapie na de 12 weekse interventieperiode zijn niet verkregen. Het is daarom niet duidelijk of dit verschil in beide groepen volledig is toe te schrijven aan de gevolgde 12 weekse oefentherapie. In beide andere studies was de follow-up 12 maanden en bleek 5.0-10% van de patiënten in de oefentherapie groep een nieuwe heup te krijgen en 8.8-17.3% van de patiënten in de controlegroep.

3.5.4.2

Knieartrose

De resultaten van de meta-analyses worden uitgebreid beschreven in het rapport van het Erasmus (bijlage 3, pag. 23 t/m pag. 37, de GRADE tabel staat op pag. 92-98).

Cruciale uitkomstmaten*Percentage responders*

In tabel 5 is de hoofdanalyse gepresenteerd op de uitkomst percentage responders voor de meetmomenten direct na de interventie (7 RCT's) en zes maanden na de interventie (3 RCT's). Het lijkt (bewijs van lage kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een klinisch relevant groter aantal patiënten dat baat heeft bij de behandeling in vergelijking met usual care direct na de interventie. Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie niet leidt tot een klinisch relevant groter aantal patiënten dat baat heeft bij de behandeling in vergelijking met usual care zes maanden na de interventie.

Tabel 5 Resultaten meta-analyses responders: Risico verschil (95%BI)*.

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.28 (0.15;0.41)	0.05 (-0.05;0.15)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie

Fysiek functioneren

In tabel 6 is de hoofdanalyse gepresenteerd voor de uitkomst fysiek functioneren voor de meetmomenten direct na de interventie (42 RCT's) en zes maanden na de interventie (7 RCT's). Ook wordt de sensitiveitsanalyse gepresenteerd met alleen grote studies (> 25 ptn) en lage RoB.

Het lijkt (bewijs van lage kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft op fysiek functioneren in vergelijking met usual care direct na de interventie. Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een gering effect heeft op fysiek functioneren in vergelijking met usual care op zes maanden. De effectschattingen zijn groter (bewijs van matige kwaliteit direct na de interventie en bewijs van hoge kwaliteit op zes maanden) als alleen grote studies met lage RoB worden meegenomen in de analyse.

Tabel 6 Resultaten meta-analyses fysiek functioneren: SMD (95%BI)*.

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.48 (0.35;0.61)	0.27 (0.14;0.41)
Laag RoB en grote studies (> 25 ptn)	0.54 (0.36;0.72)	0.30 (0.13;0.47)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie

Kwaliteit van Leven

In tabel 7 is de hoofdanalyse gepresenteerd voor de uitkomst kwaliteit van leven voor de meetmomenten direct na de interventie (17 RCT's) en zes maanden na de interventie (3 RCT's). Daarnaast wordt ook de sensitiviteitsanalyse met alleen grote studies (> 25 ptn) en lage RoB gepresenteerd.

Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een gering effect heeft op kwaliteit van leven in vergelijking met usual care direct na de interventie. De effectschatting is groter (bewijs van hoge kwaliteit) als alleen grote studies met lage RoB worden meegenomen in de analyse. Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft op kwaliteit van leven in vergelijking met usual care zes maanden na interventie.

Tabel 7 Resultaten meta-analyses kwaliteit van leven: SMD (95%BI)*.

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.25 (0.11;0.38)	0.01 (-0.18;0.16)
Laag RoB en grote studies (> 25 ptn)	0.32 (0.12;0.51)	0.04 (-0.14;0.23)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie

Pijn

In tabel 8 is de algemene analyse gepresenteerd voor de uitkomst fysiek functioneren voor de meetmomenten direct na de interventie (42 RCT's) en zes maanden na de interventie (7 RCT's). Daarnaast wordt de sensitiveitsanalyse gepresenteerd (alleen grote studies (> 25 ptn) en lage RoB).

Het lijkt (bewijs van lage kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft op pijn in vergelijking met usual care direct na de interventie. De effectschatting is groter (bewijs van matige kwaliteit) als alleen grote studies met lage RoB worden meegenomen in de analyse.

Het is waarschijnlijk (bewijs van matige kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een gering effect op pijn in vergelijking met usual care na zes maanden. De effectschatting verandert niet in de sensitiviteitsanalyse zes maanden na interventie.

Tabel 8 Resultaten meta-analyses pijn: SMD (95%BI)*

Uitkomst	Direct na de interventie	6 maanden
Hoofdanalyse	0.50 (0.37;0.63)	0.26 (0.12;0.40)
Laag RoB en grote studies (> 25 ptn)	0.55 (0.41;0.68)	0.21 (0.04;0.38)

*positief effect is in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie

Subgroepanalyse cruciale uitkomstmaten

Er zijn subgroepanalyses uitgevoerd naar duur interventie, type interventie, ernst van de aandoening en mate van supervisie (bijlage 3, pag. 23 t/m pag. 36, de forrestplots van de subgroepanalyses staan op pag. 100-141).

De subgroepanalyses suggereren dat het effect op percentage responders, fysiek functioneren en pijn direct na de interventie groter is bij individuele oefentherapie. Er lijkt echter geen verschil meer te zijn in effectiviteit tussen individuele oefentherapie en oefentherapie in groepsverband zes maanden na interventie. Kortdurende oefentherapie lijkt effectiever op de uitkomsten fysiek functioneren en pijn. Dit geldt niet voor de andere uitkomstmaten en ook niet zes maanden na interventie. Volledig gesuperviseerde oefentherapie lijkt tot wat grotere effectschattingen te leiden op percentage responders, fysiek functioneren en pijn direct na de interventie. Zes maanden na interventie lijkt volledig gesuperviseerde oefentherapie echter niet effectiever te zijn dan niet-volledig gesuperviseerde oefentherapie. We concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie effectief is voor alle subgroepen.

Belangrijke uitkomstmaten

De resultaten op de belangrijke uitkomstmaten worden uitgebreid beschreven in het rapport van het Erasmus (bijlage 3, pag. 36).

Medicatie vermindering

In twee studies is medicatiegebruik gemeten als secundaire uitkomstmaat [Hay 2006, Jorge 2015]. In 1 studie bleek het medicatiegebruik lager in de oefentherapiegroep vergeleken met de controlegroep (MD=4.4; 95%CI: -0.06 tot 8.9) [Jorge 2015]. Een andere studie meldt een (significante) reductie in pijnmedicatie in de oefentherapie groep van 15% NSAIDs (95%CI: 2 tot 28) en 16% (95%CI: 3 tot 29) van andere simpele pijnstillers [Hay 2006].

Compliantie.

In de Cochrane reviews wordt geen melding gemaakt van compliantie van patiënten aan de oefentherapeutische interventie. In de 16 nieuwe studies meldden vijf studies de mate van compliantie [Messier 2013, Worthley 2013, Bennel 2016, Jorge 2015, Multanen 2014]. De compliantie varieerde tussen 66-90%.

Bijwerkingen

Slechts enkele studies meldden dat bijwerkingen werden gemeten. Uit de Cochrane reviews blijken twee studies bij- en nawerkingen te rapporteren [Lim 2010 '10, Wang 2011], en van de nieuwe studies geven vier studies aan deze te meten [Villadsen 2014, Multanen 2014, Bennel 2016, Jorge 2015]. In 1 studie zijn geen bijwerkingen gevonden [Villadsen 2014], in de andere studies zijn 1 à 2 patiënten uitgevallen, veelal vanwege bijkomende en tijdelijke verergering van de pijn.

Uitstel van operatie

In twee studies is geëvalueerd hoeveel mensen gedurende het onderzoek in aanmerking kwamen voor een nieuwe knie [Christensen 2015, Bennel 2016]. In de beide studies was de follow-up 12 maanden en bleek 0%-1.6% van de patiënten in

de oefentherapie groep een nieuwe knie te krijgen vergeleken met 1.6%-3.1% van de patiënten in de controle groep. Deze verschillen zijn in het voordeel van de oefentherapie, maar zijn niet klinisch relevant mogelijk vanwege de relatieve korte follow-up.

3.6

Conclusie Erasmus MC

De conclusie van het Erasmus MC luidt: "De conclusie van dit rapport is dat oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut (van 8 – 12 weken) effectief is op pijn, functie en responders, waarbij de kwaliteit van het bewijs varieert tussen matig en hoog. We vonden dat de effectiviteit het grootst is direct na de behandeling en beklijft tot 6 (à 12) maanden na de interventie. Daarnaast bleek dat de huidige richtlijnen allemaal het advies geven om met deze patiënten te oefenen. Er zijn nog enkele lopende studies gevonden maar deze zullen onze resultaten waarschijnlijk niet beïnvloeden omdat de meeste geen follow-up periode hebben en slechts 2 van de negen protocollen een operatie als uitkomstmaat hebben."

4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand van wetenschap en praktijk'

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk komen wij, op basis van een bespreking van de in hoofdstuk 3 gepresenteerde uitkomsten van de onderzoekers en andere argumenten en overwegingen, tot een conclusie over de effectiviteit van de gesuperviseerde oefentherapie bij artrose van heup of knie.

4.2 Bespreking relevante aspecten

Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject

Met fysiotherapie wordt algemeen beoogd om patiënten te helpen met bewegen en te ondersteunen bij activiteiten. Specifieker gaat het bij heup- en knieartrose om de pijn, het fysiek functioneren en daarmee kwaliteit van leven te verbeteren.

Oefentherapie is geen invasieve behandeling. Het heeft weinig nadelen en geen systemische bijwerkingen en wordt daarom aanbevolen als primaire behandeling passend binnen en volgens het stepped care principe. Binnen dit principe wordt zorg geboden die niet zwaarder is dan nodig en worden complexere interventies, zoals een gewrichtsvervangende operatie pas aangeboden als eenvoudige maatregelen onvoldoende resultaat hebben opgeleverd. In het algemeen wordt aangenomen dat een gewrichtvervangende operatie uitgesteld of misschien zelfs voorkomen kan worden. De criteria voor wanneer een patiënt een gewrichtsvervangende operatie ondergaat zijn de ervaren pijn en functionele beperkingen en de mate van artrose en. Dit is vooral individueel bepaald. Aannemelijk is dat door de overall gevonden gunstige effecten op pijn en fysiek functioneren, dat deze beperkingen worden verminderd en dat daarmee ook gewrichtsvervangende operaties worden uitgesteld. Er zijn in de literatuur inderdaad aanwijzingen gevonden dat oefentherapie het plaatsen van een gewrichtsvervangende operatie kan uitstellen.

Mechanistische onderbouwing (het werkingsmechanisme)

Oefentherapie richt zich op het opheffen of verminderen van pijn en beperkingen in de dagelijkse activiteiten. Oefentherapie kan bestaan uit spierversterkende oefeningen, oefeningen ter bevordering van het uithoudingsvermogen, looptraining en functionele oefenvormen en wordt gecombineerd met voorlichting over de aandoening en het beloop ervan en advisering ten aanzien van leefstijl en zelfmanagement. Het vergroten van de spierkracht, het verbeteren van de proprioceptie en het verminderen van extensie beperkingen (van de knie) als gevolg van oefentherapie worden genoemd als mogelijk verklarende factoren voor het afnemen van pijn en verbeteren van het functioneren.

Passend onderzoek

De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin gesuperviseerde oefentherapie wordt vergeleken met usual care. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. Blinding van de effectbeoordelaar is ook niet mogelijk omdat de patiënt zelf de vragenlijsten invult en dus de effectbeoordelaar is. De opgeleverde systematische review is geheel gebaseerd op RCT's; voor heupartrose 15 RCT's en voor knieartrose 52 RCT's.

Gunstige effecten, richting van het effect en effectgrootte

Het aantal patiënten dat zegt baat te hebben bij de behandeling is in de oefentherapiegroep groter dan in de usual care groep direct na de interventie (klinisch relevant verschil van 28-29%) en zes maanden na stoppen interventie

(klinisch relevant verschil van 15% bij heupartrose). Oefentherapie leidt tot een matig-grote afname van pijn en matig-grote verbetering in fysiek functioneren direct na de interventie. De richting van de effecten is steeds gunstig voor deze uitkomsten. De effecten zijn het grootst direct na de interventie, maar beklijven tot 6 (à 12) maanden. De compliantie voor oefentherapie is groot (66-93%).

Ongunstige effecten en effectgrootte

Er werden of geen bijwerkingen gevonden of er was lage uitval van patiënten (1 of 2 patiënten per studie) vanwege bijkomende en tijdelijke verergering van pijn.

Overige overwegingen

In het totaal zijn er 27 (inter)nationale richtlijnen gevonden. Alle richtlijnen op 1 na adviseren oefentherapie voor patiënten met heup en/of knie artrose. Al deze richtlijnen baseren zich op (uitgebreide) referenties, waarbij de Cochrane-reviews (eerdere versies) de meest gebruikte referenties zijn. In de richtlijnen ontbreekt het echter aan een eenduidige omschrijving van onder andere de frequentie (aantal sessies) en duur (in weken) van de oefentherapie. Wel wordt in de huidige KNGF richtlijn artrose heup-knie, die momenteel herzien wordt, aanbevolen om de behandelsessies te verspreiden over een langere behandelperiode met lagere frequenties in de latere stadia. Dit om de overgang te vergemakkelijken naar onafhankelijke uitoefening van en het handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit. In de beoordeelde studies was de mediane duur van de oefentherapie 8 weken (heup) tot 12 weken (knie) met één sessie per week (mediaan). Wij zijn van mening dat deze periode voldoende is om een patiënt de oefentherapie aan te leren, zodat hij/zij dit zelf in de thuissituatie of in de sportschool kan voortzetten.

Er zijn nog enkele lopende studies gevonden maar wij verwachten geen grote verschillen tussen deze toekomstige effectschatters en de huidige gevonden effectschattingen, met name omdat de kwalitatief betere studies hogere effectschattingen laten zien dan de kwalitatief slechtere studies.

De balans van alle overwegingen

Doel van gesuperviseerde oefentherapie van 8-12 weken met maximaal 12 behandelsessies is het verbeteren van pijn, fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie de gestelde doelen voor wat betreft pijn en fysiek functioneren bereikt en dat het een veilige behandeling is waarvan de meerwaarde ten opzichte van usual care is aangetoond. De zeer geringe nadelen wegen niet op tegen de voordelen voor de patiënt. De resultaten zijn matig-groot en consistent tussen de verschillende uitkomsten en het effect beklijft 6 (à 12) maanden. Oefentherapie wordt in alle nationale en internationale richtlijnen aanbevolen als primaire behandeling van artrose van heup of knie geheel volgens het stepped care principe. Er zijn aanwijzingen dat door oefentherapie het plaatsen van een heupprothese met 1.9 jaar uitgesteld wordt.

4.3

Eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk

Gesuperviseerde oefentherapie met een duur van 8-12 weken (maximaal 12 behandelsessies) bij patiënten met klinische artrose van heup of klinische artrose van knie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Beoordelingsproces en standpunt

5.1 Raadpleging partijen

De conceptrapportage is voorgelegd aan de volgende belanghebbende partijen: Vereniging van Oefentherapeuten Caesar en Mensendieck (VvOCM), het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF), Stichting Keurmerk Fysiotherapie, de Federatie voor Medisch Specialisten (FMS), de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), de Nederlandse Orthopeden Vereniging (NOV), de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA), de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), de Patiëntenfederatie Nederland, het reumafonds, Ieder(in), de Poly-artrose lotgenoten Vereniging en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

We hebben een gezamenlijk geformuleerde reactie ontvangen van het KNGF, de NVR, het reumafonds, de NHPR (Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie) en de VvOCM. Ook hebben we afzonderlijke schriftelijke reacties ontvangen van de VRA, ZN, de NZa, Stichting Keurmerk Fysiotherapie, het NHG, de NOV en de NVN.

Alle reacties zijn in bijlage 8 toegevoegd.

Hieronder gaan we in hoofdlijnen in op de ontvangen reacties.

5.1.1 *Reacties conceptstandpunt*

Gezamenlijke reactie KNGF, NVR, reumafonds, NHPR, VvOCM

Het KNGF, NVR, Reumafonds, NHPR en VvOCM hebben een gezamenlijke reactie gestuurd waarin zij aangeven verheugd te zijn over de positieve uitkomst ten aanzien van de inzet en effectiviteit van fysio- en oefentherapie bij artrose van heup en knie. Zij zijn echter wel van mening dat het aantal behandelingen hoger zou moeten zijn dan de 12 die in het conceptrapport wordt geadviseerd. Dit zou mogelijk volgens hen opgevangen kunnen worden door in de aanspraak (voorlopig) een onderscheid te maken naar ernst van de klachten en/of het al dan niet bestaan van comorbiditeit.

Reactie Zorginstituut

De studies waarin de oefentherapie 1 x per week werd gegeven laten gelijkwaardige effectschattingen zien als de studies waarin de oefentherapie > 1 x per week werd gegeven. Bovendien sluit een beperkt aantal behandelsessie aan bij het principe, dat de fysiotherapiebehandeling beoogt om zelfmanagement te bevorderen en patiënten te ondersteunen in het realiseren van een gedragsverandering waarmee zij een duurzaam hoger beweegniveau bereiken. In de huidige KNGF richtlijn artrose heup-knie wordt aanbevolen om de behandelsessies te verspreiden over een langere behandelperiode met wat hogere frequentie in de eerste fase en lagere frequentie in de latere stadia. Dit kan dan de overgang vergemakkelijken naar het zelfstandig handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit. Een additionele overweging bij het kiezen van het maximum aantal behandelsessies is, dat bij een hoger aantal rekening gehouden moet worden met naar rato hogere interventiekosten, waardoor de budget-impact analyse negatief zou zijn uitgevallen.

Tenslotte geven het KNGF, NVR, Reumafonds, NHPR en VvOCM in hun gezamenlijke reactie aan dat ze onvoldoende terug zien ten aanzien van de invulling van de beschreven scenario's.

Reactie Zorginstituut

De scenario's waren alleen bedoeld om een inschatting te maken van minimum en maximum kosten en opbrengsten in de budget-impact-analyse en waren niet bedoeld als aanbevelingen voor de praktische uitvoering.

Reactie stichting keurmerk fysiotherapie

De stichting sluit zich in de schriftelijke reactie aan bij de brief van het KNGF, NVR, reumafonds en de VvOCM, met name voor de aandoeningen RA en SA.

De stichting is van mening een aantal randvoorwaarden voor wat betreft artrose nog niet voldoende zijn beschreven ten aanzien van:

- geldt de aanspraak op deze vergoeding jaarlijks of eenmalig?
- geldt de aanspraak per persoon of per gewricht (heup, knie, links, rechts?)
- de start en stopcriteria waarbinnen patiënten in aanmerking komen voor de vergoeding.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut gaat uit van maximaal 12 behandelingen en een behandelduur van 8-12 weken, waarbij maximaal een keer per 12 maanden aanspraak op een dergelijke behandeling kan worden gemaakt. Er zijn weliswaar onderzoeken beschikbaar waarin een hogere behandelfrequentie is toegepast, echter die hogere behandelfrequentie leidde niet (per definitie) tot betere uitkomsten. Een beperkt aantal behandelsessie sluit aan bij het principe, dat de fysiotherapiebehandeling beoogt om zelfmanagement te bevorderen en patiënten te ondersteunen in het realiseren van een gedragsverandering waarmee zij een duurzaam hoger beweegniveau bereiken. In de huidige KNGF-richtlijn artrose heup-knie wordt aanbevolen om de behandelsessies te verspreiden over een langere behandelperiode met wat hogere frequentie in de eerste fase en lagere frequentie in de latere stadia. Dit kan dan de overgang vergemakkelijken naar het zelfstandig handhaven van een voldoende niveau van lichamelijke activiteit. Een additionele overweging bij het kiezen van het maximum aantal behandelsessies is, dat bij een hoger aantal rekening gehouden moet worden met naar rato hogere interventiekosten, waardoor de budgetimpactanalyse negatief zou zijn uitgevallen.

Patiënten kunnen na verloop van tijd opnieuw een indicatie hebben voor oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij artrose van heup of knie. Dit kan gaan om een ander gewricht maar zou ook hetzelfde gewricht kunnen betreffen bij een nieuwe klachtenepisode. Dit kan echter alleen als de eerder behandeling effectief is gebleken en als betrokken met elkaar is een kwaliteitsstandaard hiervoor duidelijke start- en stopcriteria hebben beschreven.

Tenslotte stelt de stichting dat bij iedere artrose patiënt artrose radiologisch is vast te stellen. Zij is van mening dat dit ook moet gebeuren bij iedere patiënt voor het risico voor overbehandeling te voorkomen.

Reactie Zorginstituut

Met betrekking tot de diagnosestelling is het Zorginstituut van oordeel dat een verwijzing naar de medisch specialist geen zinnige zorg betreft (wat betreft kosten, maar ook wat betreft impact voor de patiënt), aangezien de diagnose artrose een

klinische diagnose is waarbij radiologie niet noodzakelijk is (zie NHG-standaard niet-traumatische knieklachten). Daarnaast staat een radiologische diagnose artrose niet gelijk aan een klinische diagnoses, d.w.z. dat er mensen zijn met vrij ernstige degeneratieve afwijkingen die geen tot weinig klachten hebben en mensen met vrijwel geen afwijkingen die heftige, bij artrose passende klachten hebben.

Fysio- en oefentherapie is binnen de Zvw direct toegankelijk. Het Zorginstituut is van mening dat de fysio- of oefentherapeut, gelet op de in de beroepsprofielen opgenomen competenties, in staat moet zijn de klinische diagnose artrose te stellen.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen

De VRA geeft aan dat de methodologische aanpak op haar gedegen over komt en dat de gebruikte uitkomstmaten en meetinstrumenten juist en relevant zijn. De VRA deelt de mening van het Zorginstituut dat er voldoende bewijs is voor de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie bij heup en knieartrose. Het advies van de VRA is om het aantal sessies van 12 mee te nemen in de evaluaties die uitgevoerd zullen worden. De VRA adviseert om bij de ontwikkeling van zorgstandaarden aandacht te hebben aan de FITT criteria: op welk moment, op welke indicatie, en gedurende welke tijd dient een interventie ingezet te worden. En dat functionele doelen gesteld moeten worden om te bepalen waar aan gewerkt wordt tijdens de behandeling en om het effect van de behandeling te evalueren.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut deelt de mening dat zorgstandaarden aandacht moeten hebben voor de FITT criteria.

Reactie Zorgverzekeraars Nederland

ZN merkt op dat in het conceptrapport alleen oefentherapie is onderzocht en niet interventies zoals tractie, mobilisatie, zelfmanagement en oefentherapie en vraagt zich af of deze interventies kunnen worden beschouwd als niet effectief.

Reactie Zorginstituut

De onderzochte behandeling betreft 'Actieve oefentherapie (land-based & water-based) onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut ter bevordering of behoud van spierkracht en/of balans en/of het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en verbeteren van kwaliteit van leven. Deze actieve therapie kan als monotherapie gegeven worden of in combinatie met een andere component (bv educatie, motivational training). De actieve component dient de belangrijkste component van de behandeling te zijn'.

Tractie, mobilisatie en zelfmanagement zijn niet als stand alone behandeling onderzocht. We doen hier dan ook geen uitspraak over.

ZN verzoekt net als de stichting keurmerk fysiotherapie om een verduidelijking van de aanspraak.

Reactie Zorginstituut

Zie reactie bij stichting keurmerk fysiotherapie.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Het commentaar is enkel gericht op het conceptrapport over het radiculair syndroom (hernia).

Reactie Nederlandse Zorgautoriteit

Deze koepel verwijst in haar reactie naar de opmerkingen en positieve houding over

het systeemadvies eind 2016. Ze hebben bij de nu voorliggende rapporten geen aanvullende reacties.

Reactie Nederlandse Vereniging van hemofiliepatiënten en behandelaren, NOV en het NHG

Over het deelrapport artrose hebben deze partijen geen opmerkingen. De NHG geeft daarbij aan dat het rapport aansluit bij de huidige NHG-standaarden.

Van Reumazorg hebben we geen reactie ontvangen.

5.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

5.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert dat gesuperviseerde oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut met een duur van 8-12 weken (maximaal 12 behandelsessies) bij patiënten met klinische artrose van heup of klinische artrose van knie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
<p>Aetna http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0325.html</p>	<p>Amerikaanse verzekeraar</p>	<p>Aetna considers physical therapy medically necessary when this care is prescribed by a chiropractor, DO, MD, nurse practitioner, podiatrist or other health professional qualified to prescribe physical therapy according to State law in order to significantly improve, develop or restore physical functions lost or impaired as a result of a disease, injury or surgical procedure, and the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The member's participating physician or licensed health care practitioner has determined that the member's condition can improve significantly based on physical measures (eg, active range of motion (AROM), strength, function or subjective report of pain level) within one month of the date that therapy begins or the therapy services proposed must be necessary for the establishment of a safe and effective maintenance program that will be performed by the member without ongoing skilled therapy services. These services must be proposed for the treatment of a specific illness or injury; <i>and</i> • The PT services provided are intended to cover only episodes of therapy for situations where there must be a reasonable expectation that a member's condition will improve significantly in a reasonable and generally predictable period of time; <i>and</i> • PT services must be ordered by a physician or other licensed health care practitioner and performed by a duly licensed and certified, if applicable, PT provider. All services provided must be within the applicable scope of practice for the provider in their licensed jurisdiction where the services are provided; <i>and</i> • The services provided must be of the complexity and nature to require that they are performed by a licensed professional therapist or provided under their direct supervision by a licensed ancillary person as permitted under state laws. Services may be provided personally by physicians and performed by personnel under their direct supervision as permitted under state laws. As physicians are not licensed as physical therapists, they may not directly supervise physical therapy assistants; <i>and</i> • PT must be provided in accordance with an ongoing, written plan of care that is reviewed with and approved by the treating physician in accordance with applicable state laws and regulations. The PT plan of care should be of such sufficient detail and include appropriate objective and subjective data to demonstrate the medical necessity of the proposed treatment (see appendix for documentation requirements). <p>Physical therapy in asymptomatic persons or in persons without an identifiable clinical condition is considered not medically necessary. Physical therapy in persons whose condition is neither regressing nor improving is considered not medically necessary.</p> <p>Once therapeutic benefit has been achieved, or a home exercise program could be used for further gains, continuing supervised physical therapy is not considered medically necessary.</p>	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Anthem https://www.anthem.com/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_a051172.htm	Amerikaanse verzekeraar	<p>This document addresses physical therapy (PT) services, skilled services which may be delivered by a physical therapist or other health care professional acting within the scope of a professional license. Physical therapy is used for both rehabilitation and habilitation.</p> <p>Rehabilitative services are intended to improve, adapt or restore functions which have been impaired or permanently lost as a result of illness, injury, loss of a body part, or congenital abnormality involving goals an individual can reach in a reasonable period of time. Benefits will end when treatment is no longer medically necessary and the individual stops progressing toward those goals.</p> <p>Habilitative services are intended to maintain, develop or improve skills needed to perform activities of daily living (ADLs) or instrumental activities of daily living (IADLs) (see definitions) which have not (but normally would have) developed or which are at risk of being lost as a result of illness, injury, loss of a body part, or congenital abnormality. Examples include therapy for a child who is not walking at the expected age.</p> <p>The terms "physical therapy" and "physiotherapy" are synonymous.</p> <p>Note: The availability of rehabilitative and/or habilitative benefits for these services, state and federal mandates, and regulatory requirements should be verified prior to application of criteria listed below. Benefit plans may include a maximum allowable physical therapy benefit, either in duration of treatment or in number of visits. When the maximum allowable benefit is exhausted, coverage will no longer be provided even if the medical necessity criteria described below are met.</p>	
Cigna https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0096_coveragepositioncriteria_physical_therapy.pdf	Amerikaanse verzekeraar	<p>Cigna covers a physical therapy evaluation as medically necessary for the assessment of a physical impairment. Cigna covers a prescribed course of physical therapy by an appropriate healthcare provider as medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The program is designed to improve lost or impaired physical function or reduce pain resulting from illness, injury, congenital defect or surgery. • The program is expected to result in significant therapeutic improvement over a clearly defined period of time. • The program is individualized, and there is documentation outlining quantifiable, attainable treatment goals. <p>Cigna does not cover physical therapy for the following as they are excluded from many benefit plans and considered not medically necessary when used for these purposes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment provided to prevent or slow deterioration in function or prevent reoccurrences • treatment intended to improve or maintain general physical condition • long-term rehabilitative services when significant therapeutic improvement is not expected • when a home exercise program can be utilized to continue therapy <p>Page 3 of 25 Coverage Policy Number: 0096</p> <ul style="list-style-type: none"> • physical therapy that duplicates services already being provided as part of an authorized therapy program through another therapy discipline (e.g., occupational therapy) or services provided in another therapy environment (e.g., aquatic therapy does not duplicate therapy provided on land) <p>Cigna does not cover the following treatments/programs because they are considered to be nonmedical,</p>	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>educational or training in nature and thus are not medically necessary. In addition, these treatments/programs are specifically excluded under many benefit plans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • back school • group physical therapy (because it is not one-on-one, individualized to the specific person's needs) • services for the purpose of enhancing athletic performance or for recreation • vocational rehabilitation programs and any program with the primary goal of returning an individual to work • work hardening programs 	
<p>Premera Blue Cross https://www.premera.com/medicalpolicies/8.03.502.pdf</p>		<p>PT, including medical massage therapy services may be considered medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient has a documented condition causing physical functional impairment, or disability due to disease, illness, injury, surgery or physical congenital anomaly that interferes with Activities of Daily Living (ADLs) and -The patient has a reasonable expectation of achieving measurable improvement in a reasonable and predictable period of time based on specific diagnosis related treatment/therapy goals and - Due to the physical condition of the patient, the complexity and sophistication of the therapy and the therapeutic modalities used; the judgment, knowledge, and skills of a qualified PM&R PT or medical massage therapy provider are required. A qualified provider is one who is licensed where required and performs within the scope of licensure and - PT and/or medical massage therapy services provide specific, effective, and reasonable treatment for the member's diagnosis and physical condition consistent with a detailed plan of care. <p>PM&R PT and/or medical massage therapy services must be described using standard and generally accepted medical/physical/massage therapy/rehabilitation terminology. The terminology should include objective measurements and standardized tests for strength, motion, functional levels and pain. The plan should include training for selfmanagement for the condition(s) under treatment.</p> <p>Services provided that are not part of a therapy plan of care, or are provided by unqualified staff are not covered.</p>	
<p>https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201608010000/832.112.31.pdf</p>		<p>Die Kosten folgender Leistungen werden übernommen, wenn sie auf ärztliche Anordnung hin von Physiotherapeuten und Physiotherapeutinnen im Sinne der Artikel 46 und 47 KVV oder von Organisationen im Sinne von Artikel 52 a KVV und im Rahmen der Behandlung von Krankheiten des muskuloskeletalen oder neurologischen Systems oder der Systeme der inneren Organe und Gefäße, soweit diese der Physiotherapie zugänglich sind, erbracht werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Massnahmen der physiotherapeutischen Untersuchung und der Abklärung; b. Massnahmen der Behandlung, Beratung und Instruktion: <ol style="list-style-type: none"> 1. aktive und passive Bewegungstherapie, 2. manuelle Therapie, 3. detonisierende Physiotherapie, 4. Atemphysiotherapie (inkl. Aerosolinhalationen), 5. medizinische Trainingstherapie, 6. lymphologische Physiotherapie, 	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>7. Bewegingstherapie im Wasser, 8. Physiotherapie auf dem Pferd bei multipler Sklerose, 9. Herz-Kreislauf-Physiotherapie, 10. Beckenboden</p> <p>c. Physikalische Massnahmen: 1. Wärme- und Kältetherapie, 2. Elektrotherapie, 3. Lichttherapie (Ultraviolett, Infrarot, Rotlicht) 4. Ultraschall, 5. Hydrotherapie, 6. Muskel- und Bindegewebsmassage.</p> <p>1bis Massnahmen nach Absatz 1 Buchstaben b Ziffern 1, 3–5, 7 und 9 können in Einzel- oder Gruppentherapie durchgeführt werden.</p> <p>1ter Die medizinische Trainingstherapie beginnt mit einer Einführung in das Training an Geräten und ist maximal drei Monate nach der Einführung abgeschlossen. Der medizinischen Trainingstherapie geht eine physiotherapeutische Einzelbehandlung voran.</p> <p>2 Die Versicherung übernimmt je ärztliche Anordnung die Kosten von höchstens neun Sitzungen, wobei die erste Behandlung innert fünf Wochen seit der ärztlichen Anordnung durchgeführt werden muss.</p> <p>3 Für die Übernahme von weiteren Sitzungen ist eine neue ärztliche Anordnung erforderlich.</p> <p>4 Soll die Physiotherapie nach einer Behandlung, die 36 Sitzungen entspricht, zu Lasten der Versicherung fortgesetzt werden, so hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin dem Vertrauensarzt oder der Vertrauensärztin zu berichten und einen begründeten Vorschlag über die Fortsetzung der Therapie zu unterbreiten. Der Vertrauensarzt oder die Vertrauensärztin prüft den Vorschlag und beantragt, ob, in welchem Umfang und für welche Zeitdauer bis zum nächsten Bericht die Physiotherapie zu Lasten der Versicherung fortgesetzt werden kann.</p> <p>5 Bei Versicherten, welche bis zum vollendeten 20. Altersjahr Anspruch auf Leistungen nach Artikel 13 des Bundesgesetzes vom 19. Juni 1959 über die Invalidenversicherung haben, richtet sich die Kostenübernahme für die Fortsetzung einer bereits begonnenen Physiotherapie nach dem vollendeten 20. Altersjahr nach Absatz 4</p>	

PM&R PT: Physical Medicine and Rehabilitation-Physical Therapy

Bijlage 2: Referenties

- ⁱ Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. CBO 2007
- ⁱⁱ NHG- standaard Niet-traumatische knieklachten M107 (Actualisering februari 2016)
- ⁱⁱⁱ Wat is artrose en wat is het beloop? Nationaal Kompas Volksgezondheid.
- ^{iv} World Health Organization. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1
- ^v Altman R, Alarcon G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505-14.
- ^{vi} Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039.
- ^{vii} KNGF Beroepsprofiel Fysiotherapeut. 2014. (http://www.thim.nl/files/8914/4542/6965/KNGF_Beroepsprofiel_Fysiotherapeut_2014.pdf)
- ^{viii} de Groot I, Reijman M, Terwee CB, Bierma-Zeinstra SM, Favejee M, Roos EM, et al. Validation of the Dutch version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jan;15(1):104-9
- ^{ix} de Groot I, Favejee MM, Reijman M, Verhaar JA, Terwee CB. The Dutch version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: a validation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:16.
- ^x Roorda LD, Jones CA, Waltz M, Lankhorst GJ, Bouter LM, Eijken JW van der, et al. Satisfactory cross cultural equivalence of the Dutch WOMAC in patients with hip osteoarthritis waiting for arthroplasty. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jan;63(1):36-42.
- ^{xi} Veenhof C, Bijlsma JW, Ende CH van den, Dijk GM van, Pisters MF, Dekker J. Psychometric evaluation of osteoarthritis questionnaires: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):480-92.
- ^{xii} Terwee CB, Roorda LD, Dekker J. et al. Mind the MIC: large variation among populations and methods. *J Clin Epidemiol* 2010;63:524-34.
- ^{xiii} Members PP, Philadelphia Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on selected rehabilitation interventions: overview and Methodology. *Physical Therapy*, 2001;81(10):1629-40.

Bijlage 3: Systematische review van het Erasmus MC

Effectiviteit oefentherapie voor patiënten met heup- of knieartrose

Eindrapport voor het Zorginstituut Nederland



www.artrose-info.nl

Projectgroep

Arianne P Verhagen, Elia Reijneveld-van de Vendel, Carolien H. Teirlinck, Jos Runhaar, Marienke v Middelkoop, Bart W Koes, Sita MA Bierma-Zeinstra.

Afdeling Huisartsgeneeskunde, ErasmusMC, Rotterdam.

Deze projectgroep bestaat uit deskundigen in het uitvoeren van (Cochrane) systematische reviews en heeft aan meer dan 100 reviews als eerste of laatste auteur bijgedragen (APV, MvM, BWK). Daarnaast bestaat de projectgroep uit inhoudsdeskundigen met internationale bekendheid (JR, SMAB-Z) op het gebied van heup- en knieartrose.

Contact

Arianne P Verhagen, Afd Huisartsgeneeskunde, kamer Na 1908, ErasmusMC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
Tel: 010-7044109

Email: a.verhagen@erasmusmc.nl

Inhoudsopgave

1.	Afbakening onderzoeksvraag	4
2.	Methode	6
2.1	<i>Uitwerken PICOT</i>	6
2.1.1.	Patiënten:	6
2.1.2.	Interventie:	6
2.1.3.	Controle interventie:	6
2.1.4.	Uitkomstmaten:	6
2.1.5.	Timing:	6
2.2.	<i>Zoekstrategie</i>	6
2.3.	<i>'Risk of bias' assessment</i>	7
2.4.	<i>Data extractie</i>	7
2.5.	<i>Analyse</i>	8
2.6.	<i>Grading</i>	8
3.	Resultaten onderzoeksvraag 1	10
3.1.	<i>Zoekresultaten</i>	10
3.2	<i>Heup artrose</i>	11
3.1.1.	Studie karakteristieken	11
3.1.2.	Risk of bias	13
3.1.3.	Effectiviteit	13
3.2.	<i>Knie artrose</i>	23
3.1.2.	Risk of bias	24
3.1.3.	Effectiviteit	25
4.	Resultaten onderzoeksvraag 2; richtlijnen	37
4.1.	<i>Zoekresultaten richtlijnen</i>	37
4.2.	<i>Aanbevelingen richtlijnen</i>	37
5.	Resultaten onderzoeksvraag 3; lopende studies	37
6.	Discussie	38
6.1.	<i>Belangrijkste bevindingen</i>	38
6.1.1.	Risk of bias	38
6.1.2.	Heup OA	38
6.1.3.	Knie OA	38
6.2.	Richtlijnen en lopende studies	39
6.3.	<i>Bespreking</i>	39
6.4.	<i>Sterkte-zwakte analyse</i>	40
6.5.	<i>Vertaling naar de praktijk</i>	40
7.	Conclusies	41
8.	Referenties	42
9.	Appendices	47
9.1.	<i>Zoekstrategie</i>	47

9.2.a Flow chart study selection	49
9.2.b OMERACT-OARSI responder criteria	50
9.3. Appendix gedetailleerde resultaten heup artrose	51
9.3.1. Tabellen	51
9.3.2. Appendix figuren Heup OA	59
Responders	60
Functioneren	61
Kwaliteit van leven	67
Pijn	73
Publicatie bias, pijn	79
9.4. Appendix gedetailleerde resultaten knie artrose.....	80
9.4.1. Tabellen	80
9.4.2. Appendix figuren Knie OA.....	99
Risk of bias	99
Responders	100
Functioneren	104
Kwaliteit van leven	118
Pijn	129
9.5. Overzicht richtlijnen.....	143
9.6. Overzicht lopende studies.....	156
9.7. Overzicht geexcludeerde studies	159

1. Afbakening onderzoeksvraag

Het Zorginstituut Nederland (ZiN) heeft een opdracht uitgezet om de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie bij artrose van heup of knie inzichtelijk te maken met een systematische review, aangevuld met informatie over nog lopende studies en de adviezen uit bestaande richtlijnen. De onderzoeksvraag luidt: Is gesuperviseerde oefentherapie (land-based & water-based) bij patiënten met heup of knie artrose een effectieve behandeling in vergelijking met geen interventie (of bv voorlichting door de huisarts)?

Onderzoeksvragen:

- 1) Wat is de effectiviteit van actieve oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij patiënten met heup- of knieartrose in vergelijking met geen interventie?
- 2) Welke oefentherapeutische behandelingen worden in (inter)nationale richtlijnen voor heup- of knie artrose aangeraden?
- 3) Welke trials naar oefentherapie bij heup- en knieartrose worden op dit moment uitgevoerd?

Wat is artrose?

Artrose is de meest voorkomende aandoening van het houding- en bewegingsapparaat. Bij artrose is het gehele gewricht aangedaan: het kraakbeen vertoont scheuren en verdwijnt vervolgens gedeeltelijk, er treden botwoekeringen op, cystes in en rond de gewrichtsrand van het onderliggende bot, en ontstekingen van de synovia.

Op 1 januari 2011 waren er naar schatting 1.189.000 mensen, waarvan 444.000 mannen en 745.000 vrouwen, bij de huisarts bekend met artrose (prevalentie: 53,8 per 1.000 mannen en 88,5 per 1.000 vrouwen) [RIVM]. Knieartrose komt vaker voor dan heupartrose. Het aantal nieuwe patiënten met heup- en/of knieartrose per jaar in Nederland wordt geschat op 23.100 mannen en 42.900 vrouwen. Dit komt overeen met 2,8 personen per 1000 mannen en 5,1 personen per 1000 vrouwen [RIVM].

Kenmerkend voor artrose is het ervaren van pijn, stijfheid en op den duur achteruitgang in dagelijks functioneren. Daarnaast kan er sprake zijn van een verminderde beweeglijkheid in de gewrichten, verminderde spierkracht, crepitatie en instabiliteit van de gewrichten. Door de European League Against Rheumatism (EULAR) zijn diagnostische criteria ontwikkeld voor knieartrose; voor heupartrose bestaan nog geen diagnostische criteria. *De klinische diagnose* wordt gesteld door een arts, op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek, en is waarschijnlijk bij aanwezigheid van de volgende drie criteria: a) leeftijd > 45 jaar; b) aan activiteiten gerelateerde kniepijn/heuppijn; c) geen of kortdurende ochtendstijfheid (< 30 minuten). De volgende bevindingen maken de diagnose knieartrose waarschijnlijker: 1) verminderde flexie of extensie; 2) crepitaties bij bewegingsonderzoek; 3) gevoeligheid van de gewrichtsspleet; en 4) benige verbreding van het kniegewricht [NHG 2016]. De volgende bevindingen maken de diagnose heupartrose waarschijnlijker: 1) endorotatie van de heup < 15° 2) flexie van de heup > 115° [KNGF 2010]. Daarnaast wordt in een aantal gevallen laboratoriumonderzoek en/of conventioneel röntgenonderzoek verricht. De gradering van de ernst van de *radiologische artrose* is gebaseerd op de mate van kraakbeenverlies, de aanwezigheid van osteofyten, de mate van sclerosering van het subchondrale bot en de vorming van cysten (Kellgren en Lawrence). In dit scorings-systeem van 5 graden (0 tot 4) is er bij graad 2 of hoger sprake van radiologische artrose.

Wat is het doel van oefentherapie?

Oefentherapie kan bestaan uit spierversterkende oefeningen, oefeningen ter bevordering van de aerobe capaciteit, looptraining en functionele oefenvormen en kan worden gecombineerd met voorlichting over de aandoening en het beloop ervan en advisering ten aanzien van leefstijl en zelfmanagement. Zowel tijdens de behandelingsperiode als bij de beëindiging ervan wordt specifiek advies gegeven over de manieren waarop een actieve leefstijl kan worden bereikt en/of gehandhaafd [Peter 2011, KNGF-richtlijn].

Oefentherapie richt zich op het opheffen of verminderen van pijn en beperkingen in de dagelijkse activiteiten. In een systematische review bleek dat het vergroten van de spierkracht, het verbeteren van de proprioceptie en het verminderen van extensie beperkingen (van de knie) als gevolg van oefentherapie een mogelijk

verklarende factoren zijn voor het afnemen van pijn en verbeteren van het functioneren (werkingsmechanismen) [Runhaar 2015]. De behandeling heeft ook als doel, de patiënt te leren zo zelfstandig en verantwoord mogelijk te bewegen en is gericht op het laten toenemen van uw kennis van uw lichaam en het omgaan met de aandoening.

De NHG-standaard 'niet-traumatische knieklachten' stelt dat voor patiënten met knie artrose de voordelen van oefentherapie opwegen tegen de nadelen en is van mening dat oefentherapie geadviseerd moet worden aan patiënten met knieartrose. De effecten van oefentherapie zijn sterk afhankelijk van therapietrouw en daarom adviseert men dat men met de patiënt moet overleggen over de wijze waarop een oefenprogramma wordt gestart (individueel of onder begeleiding) en welke voorkeuren de patiënt heeft wat betreft motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten [NHG standard 2016]. Pas wanneer patiënten met knieartrose ondanks maximale conservatieve behandeling (medicatie, gewicht reductie en oefentherapie) ernstige klachten en belemmeringen in het dagelijks functioneren houden, wordt huisartsen geadviseerd deze patiënten naar een orthopedisch chirurg te verwijzen voor het bespreken van de mogelijkheid van een knie vervangende operatie [NHG-standaard 2016].

2. Methode

2.1 Uitwerken PICOT

Hieronder wordt de uitwerking van de PICOT gegeven. De basis voor dit rapport zijn 3 recente Cochrane reviews [Bartels 2016, Franssen 2014, 2015]. De uitwerking van de PICOT voor dit rapport wijkt iets af van de PICOT van de Cochrane reviews in die zin dat de interventie uitsluitend oefentherapie (dus niet in combinatie met andere interventies) moest bevatten die door een fysiotherapeut of oefentherapeut gegeven wordt, dus bv geen Tai Chi of yoga. Verder is er strikter geselecteerd op de controle behandeling, deze moest bestaan uit educatie, 'usual care' van de huisarts, wachtlijst, 'home-based' oefentherapie of geen behandeling. Studies met andere fysiotherapeutische interventies in de controle behandeling, zoals ultra geluid, warmte pakkingen etc. werden niet geselecteerd.

2.1.1. Patiënten:

Patiënten (> 18 jaar) met klinische of radiologische heup- of knieartrose.

2.1.2. Interventie:

De interventie is actieve oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut ter bevordering of behoud van spierkracht en/of aerobe capaciteit en/of gewrichtsmobiliteit en/of balans en/of het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en verbeteren kwaliteit van leven. Het betreft een interventie onder begeleiding van een professional. Deze actieve therapie kan als monotherapie gegeven worden of in combinatie met een andere component (bv educatie, motivational training). Wel moet de actieve component de belangrijkste component van de behandeling zijn.

2.1.3. Controle interventie:

De controle interventie bestaat uit: 'usual care' (medicatie en/of (beweeg) advies), geen behandeling (bv wachtlijst), een andere niet actieve interventie (bv medicatie), of niet gesuperviseerde oefentherapie (bv home-based oefentherapie). Studies met als controlegroep hot packs, interferentie, ultra geluid o.i.d. worden geëxcludeerd.

2.1.4. Uitkomstmaten:

De uitkomstmaten omvatten:

- a) cruciale uitkomstmaten: responders (aantal patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling), zelf gerapporteerd fysiek functioneren, kwaliteit van leven en pijn;
- b) belangrijke uitkomstmaten: uitstel van operatie, compliantie, medicatie en bijwerkingen (adverse events).

2.1.5. Timing:

Deze uitkomstmaten worden primair gemeten op zeer korte termijn (direct na beëindigen van de oefentherapie (post-treatment effect)) en aanhoudend effect (minimaal 6 maanden na stoppen van de oefentherapie).

2.2. Zoekstrategie

De zoekactie werd m.b.v. de in de Cochrane reviews gepubliceerde zoektermen uitgevoerd in het Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PEDro (Physiotherapy Evidence Database) en Web of Science, vanaf de laatste 'date of last search' per review tot 1 Augustus 2016. Er waren geen beperkingen wat betreft taal. Daarnaast werd de referentielijst van geselecteerde studies en andere systematische reviews gecheckt voor relevante studies (zie Appendix 9.1., pag 47).

De zoekactie voor de richtlijnen werd uitgevoerd in MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PEDro (Physiotherapy Evidence Database), National Guideline Clearinghouse, GINN netwerk, World Wide Web en Web of Science tot 1 Augustus 2016. Er waren geen beperkingen wat betreft taal. Tevens werden de webpagina's van

beroepsorganisaties (fysiotherapie) gescreend op de aanwezigheid van richtlijnen [Koes 2010, Verhagen 2016]. De zoekactie naar lopende studies werd uitgevoerd in de verschillende trial registers (trialregister.nl; clinicaltrials.gov; etc.).

Twee review auteurs (ERvdV, CHT) voerden onafhankelijk van elkaar de selectie uit. Eerst werden titels en abstracts geselecteerd op mogelijke geschiktheid. De geselecteerde referenties werden vervolgens als full tekst publicaties gescreend door de twee review auteurs onafhankelijk van elkaar. Verschillen van mening wat betreft de inclusie werden opgelost middels consensus of door een derde review auteur (APV).

2.3. 'Risk of bias' assessment

We gebruikten de Cochrane risk of bias tool die ook in de originele Cochrane reviews was gebruikt, evenals de keuze voor de afkappunten voor 'hoog', 'laag' of 'unclear' risk of bias (RoB). Laag RoB hebben de studies waarbij de randomisatie procedure helder en 'concealed' is en waarbij de analyse volgens het 'intention-to-treat' principe is uitgevoerd. Hoog RoB zijn de studies met < 3 items gescoord als laag RoB. Alle andere studies worden gezien als unclear RoB [Fransen 2014, 2015].

Twee van de review auteurs (ERvdV, CHT, MvM, APV) voerden onafhankelijk van elkaar deze RoB beoordeling uit. Verschillen van mening werden opgelost middels consensus of door een derde review auteur (MvM, APV). De studies die al waren opgenomen in de betreffende Cochrane reviews werden gecheckt zodat de RoB consistent is gescoord. De resultaten van de RoB beoordeling worden gepresenteerd in aparte figuren voor de heup en de knie en samen met de effect schattingen.

2.4. Data extractie

Data extractie werd uitgevoerd door twee review auteurs (CHT, APV) onafhankelijk van elkaar met behulp van een gestandaardiseerd formulier. We verzamelden data wat betreft de patiënten populatie, interventies en controle behandelingen, en data over de resultaten. Verschillen van mening worden opgelost door middel van consensus.

Data extractie voor de richtlijnen werd uitgevoerd door twee review auteurs (ERvdV, APV) onafhankelijk van elkaar met behulp van een gestandaardiseerd formulier. We verzamelden data wat betreft de patiënten populatie en de aanbevelingen wat betreft oefentherapie met de onderliggende bewijsvoering van die aanbevelingen. Verschillen van mening werden opgelost door middel van consensus.

We verzamelden de volgende data:

1. Patiënten populatie (knie of heup artrose, ernst (klinische diagnose of ook radiologisch))
2. Interventies (vorm van oefentherapie (land-based of water-based, individueel of in groepsverband), duur en intensiteit).
3. Controle behandelingen (usual care, educatie, geen behandeling, of ongesuperviseerd home-based oefenen).
4. Data over de resultaten.
 - a. Gemiddelden en standaard deviaties (SD). Als er standaard errors (SE) of 95% Confidence Intervals (CI) wordt gepresenteerd zijn die teruggerekend naar SDs. Bij voorkeur worden de actuele data op een bepaald meetmoment meegenomen. Indien alleen change data (verschil scores tussen baseline en follow-up) zijn gepresenteerd worden die meegenomen. Indien we van studies die al wel in de Cochrane review zijn opgenomen geen data kunnen vinden nemen we de data zoals ingevoerd in de Cochrane review.
 - b. Meetmomenten. We nemen 4 meetmomenten mee: direct post-interventie (dit kan van 2 weken tot 12 maanden na randomisatie zijn), en op 3, 6 en 12 maanden na de interventie. Indien andere meetmomenten zijn gepresenteerd worden de data meegenomen bij het meetmoment dat het dichtste bij is. Primair worden de data geanalyseerd direct post-interventie en vervolgens de data op 6 maanden na de interventie (voor het bekijken van het effect). De analyses voor de andere meetmomenten zijn secundair.

- c. Uitkomsten. Er zijn vier cruciale uitkomstmaten: responders (aantal patiënten dat aangeeft baat te hebben bij de behandeling), zelf gerapporteerd fysiek functioneren (of de 6MWT), kwaliteit van leven en pijn. Er zijn vier belangrijke uitkomstmaten: uitstel van operatie, compliance, medicatie en bijwerkingen (adverse events). Indien studies met behulp van twee verschillende meetinstrumenten een uitkomstmaat meten, nemen we de data van het meetinstrument dat door de meeste studies wordt gebruikt mee in de analyse.

2.5. Analyse

Waar mogelijk voerden we een statistische pooling uit; bij onzekerheid over mogelijkheid om te poolen hebben we dit aangegeven en hebben we sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. De statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van Review Manager 5.3. Klinische heterogeniteit werd bepaald door de expert auteurs (JR, SMAB-Z). Statistische heterogeniteit wordt bepaald met behulp van de I^2 tests: <40% is geen heterogeniteit; 40% tot 70% is matige heterogeniteit en >70% is aanzienlijke heterogeniteit [Higgins 2002, 2009]. Statistische pooling (meta-analyses) wordt uitgevoerd met een random-effect model aangezien we uitgaan van klinische heterogeniteit (wat betreft de verschillen in ernst van de aandoening van de patiënten en de verschillen in oefentherapie). De uitkomsten worden gepresenteerd in effect sizes/effect schattingen (standardised mean difference (SMD) indien verschillende meetinstrumenten zijn gebruikt, een mean difference (MD) wanneer alle studies hetzelfde meetinstrument hebben gebruikt). Een risk difference (RD, risico verschil) wordt gebruikt in geval van dichotome data. Data worden gepresenteerd met 95% confidence interval (CI).

Aangezien er geen goede data en eenduidige analyses voorhanden zijn om te kunnen bepalen wat de minimal clinical important change of difference is bij artrose patiënten [Terwee 2010] definiëren we een SMD van <0.3 als een gering effect van de interventie; tussen 0.3 en 0.5 als een matig effect en >0.5 als een groot effect¹. Wat betreft de dichotome uitkomstmaten wordt een verschil van 15% gezien als klinisch relevant verschil [Members 2001].

De volgende subgroepen worden voorgesteld:

- Duur interventie: kortdurend (tot en met 12 weken) en langdurig (langer dan 12 weken);
- Type interventie: land-based en water-based.
- Type interventie: individueel en groepsverband;
- Ernst van de aandoening. De volgende categorieën worden gehanteerd, indien dat kan worden achterhaald uit het oorspronkelijke manuscript: OA alleen op basis van klinische criteria (zie pagina 4 klinische diagnose); OA op basis van klinische en radiologische criteria (zie pagina 4 radiologische artrose) en patiënten die op een wachtlijst staan voor een nieuwe knie of heup.
- Mate van supervisie. De volgende categorieën worden gehanteerd: volledig gesuperviseerd (in een kliniek of praktijk uitgevoerd) en niet-volledige supervisie.

Deze subgroepen zijn a priori gedefinieerd en de resultaten worden gepresenteerd in de tabellen. De resultaten van de richtlijnen is beschrijvend en zal resulteren in een overzicht van bestaande (inter)nationale richtlijnen voor patiënten met heup- en knie artrose en hun aanbevelingen wat betreft de inzet van oefentherapie. Daarnaast wordt aangegeven in welke mate de aanbevelingen in overeenstemming zijn met de resultaten uit de systematische review.

2.6. Grading

Vervolgens bepaalden we per uitkomstmaat (in de meta-analyse) de kwaliteit van het bewijs met behulp van de GRADE systematiek [Gyatt 2008]. De kwaliteit begint hoog en kan vervolgens worden verlaagd (downgrading) naar matige, lage of zeer lage kwaliteit van bewijs wanneer aan een of meerdere van de volgende voorwaarden niet is voldaan.

- Studie design (>25% van de patiënten komt uit studies met een hoog RoB)

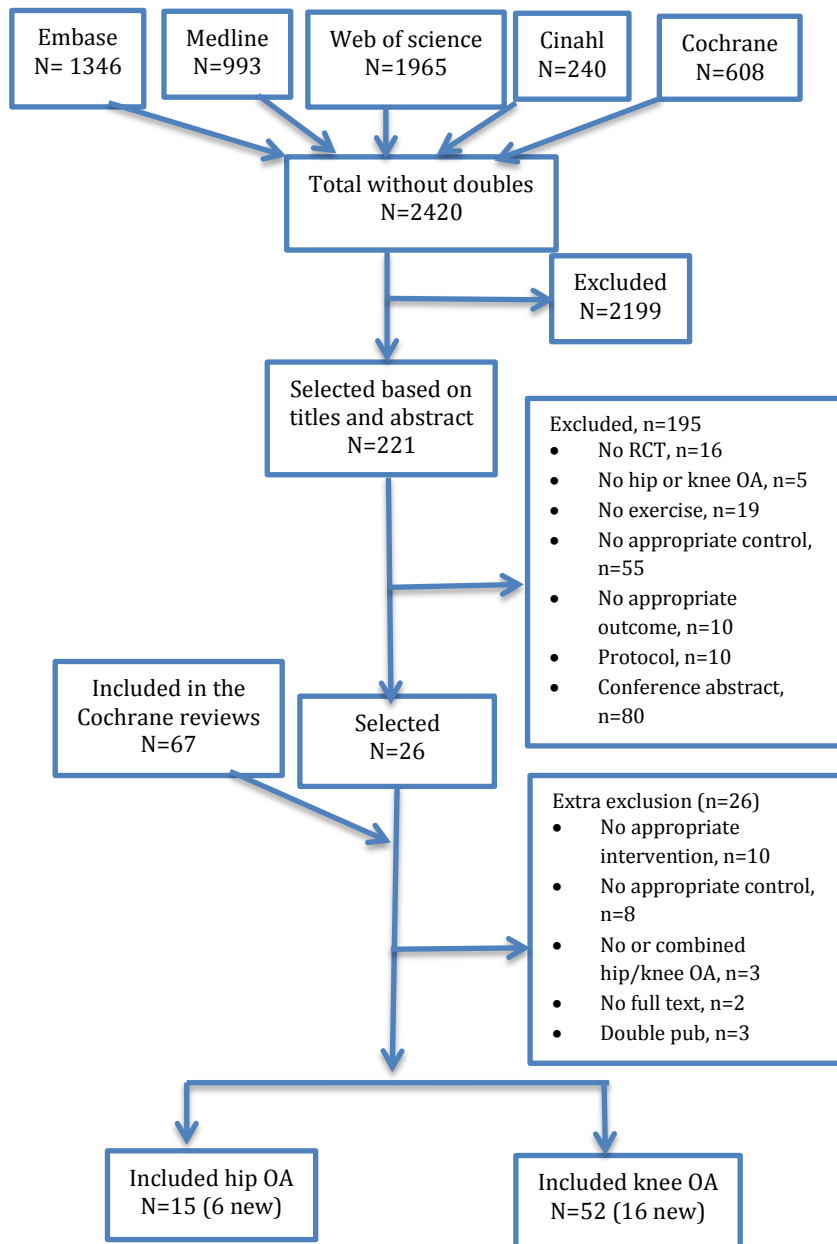
¹ Deze afkappunten zijn gebaseerd op klinisch relevante verbeteringen op de pijnschalen en naar een SMD vertaald

- Inconsistentie (statistische heterogeniteit $I^2 >40\%$ (of $<75\%$ van de patiënten rapporteert resultaten in dezelfde richting)).
- Indirectheid (resultaten zijn niet generaliseerbaar naar de doelpopulatie volgens de expert auteurs).
- Imprecisie (dichotome uitkomstmaat in < 300 patiënten of continue uitkomstmaat in < 400 patiënten)
- Anders, zoals publicatie bias (op basis van een funnelplot) of een 'fatal flaw' (bv grote of selectieve uitval van patiënten).

3. Resultaten onderzoeksvraag 1

3.1. Zoekresultaten

De zoekactie leverde na het ontdebelen 2420 referenties op. Vervolgens zijn deze referenties gescreend op basis van titel en abstract met dezelfde selectie criteria als in de Cochrane reviews. Dit resulteerde in 221



referenties die op full tekst werden gescreend, waarbij 26 referenties geschikt zijn bevonden.

Vervolgens zijn de studies die waren geïncleudeerd in de Cochrane reviews gescreend op de (striktere) selectiecriteria van dit rapport. Geëxcludeerd werden studies waarvan alleen een abstract aanwezig was, studies die geen data presenteerden voor patiënten met heup en knie artrose apart, studies met Tai Chi of yoga als interventie, alsmede studies waarbij oefentherapie geen 'stand alone' interventie was (bv werd gecombineerd met dieet, manuele therapie of injecties) en studies met een controle groep die niet werd gerekend tot geen interventie of usual care. In de Cochrane review 'Aquatic therapy' [Bartels 2016], presenteerden acht van de 13 studies geen data voor patiënten met heup en knie artrose apart en deze zijn uitgesloten, zie verder voor de redenen tot exclusie hieronder.

Figuur 1: flow chart

Heup OA. In de Cochrane review 'Aquatic therapy' [Bartels 2016] waren twee studies opgenomen die patiënten met heup OA hadden geïncleudeerd, waarvan er 1 geen data verschaftte en die hebben wij geëxcludeerd [Arnold 2008]. In de Cochrane review naar 'Land-based exercise' [Fransen 2014] zijn 10 studies opgenomen, waarvan we er 1 hebben geëxcludeerd omdat het een abstract betrof en we daarvan geen volledig artikel hebben kunnen vinden [Carlson 2011]. Verder is een studie geëxcludeerd aangezien deze Tai Chi als oefentherapie onderzocht [Fransen 2007]. In het totaal zijn vanuit beide Cochrane reviews negen studies geïncleudeerd. Onze eigen zoekstrategie leverde aanvullend nog zes studies op, waarmee het totaal aantal studie die hier zijn geïncleudeerd op 15 komt (zie de figuur 1: flow chart en de exclusie tabel, appendix 9.7., pagina 159).

Knie OA. In de Cochrane review 'Aquatic therapy' [Bartels 2016] waren drie studies opgenomen die patiënten met knie OA hadden geïnccludeerd. In de Cochrane review naar 'Land-based exercise' [Fransen 2015] zijn 55 studies opgenomen, waaronder alle drie de studies die ook in de Cochrane review 'Aquatic therapy' zijn opgenomen. Van deze 55 studies hebben we er negen geëxcludeerd vanwege de behandeling (bv Tai Chi, of oefentherapie gecombineerd met manuele therapie), acht vanwege de controle groep (bv fysiotherapie (ultra geluid, hot packs etc.)), 1 vanwege de patiënten groep (geen knie OA) en 1 omdat het toch een studie populatie bevatte met een combinatie van patiënten met heup en/of knie OA. In het totaal zijn vanuit de Cochrane reviews 36 studies geïnccludeerd. Onze eigen zoekstrategie leverde aanvullend nog 16 studies op, waarmee het totaal aantal studies die zijn geïnccludeerd op 52 komt (zie figuur 1 flow chart en de exclusie tabel, appendix 9.7., pagina 159).

3.2 Heup artrose

3.1.1. Studie karakteristieken

Patiënten karakteristieken. Alle geïnccludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met heup OA met behulp van de ACR criteria; op alleen klinische criteria (n=6), gebaseerd op zowel klinische als radiologische criteria (n=8) of onduidelijk (n=1) (zie ook tabel 1, appendix 9.3.1., pag 51-53). In drie studies waren er patiënten geïnccludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe heup [Stener-Victorin 2003, Villadsen 2014, Herman 2016].

Het totaal aantal patiënten dat is geïnccludeerd en gerandomiseerd is 1402 (gemiddeld 93,5 patiënten per studie), waarbij blijkt dat de nieuwe studies gemiddeld groter zijn dan de oude (gemiddeld 128 versus 72,6 patiënten). De aantallen patiënten per interventiegroep varieerde tussen 6 en 102; vier studies worden gezien als klein (minder dan 25 patiënten in de kleinste studie-arm) [Stener-Victorin 2003, Hopman-Rock 2000, Foley 2003, Abbott 2013].

Interventies. In 1 studie kregen de patiënten 'aquatic' oefentherapie (groeps-interventie onder begeleiding van een fysiotherapeut) van 30 minuten per sessie, 2x per week voor de duur van 5 weken [Stener-Victorin 2003]. In alle andere studies was de interventie 'land-based' oefentherapie onder begeleiding van een fysiotherapeut (niet altijd heel duidelijk aangegeven). De sessies varieerden van 30 tot 90 minuten (mediaan 60 min), de frequentie varieerde van 1 tot 3 keer per week (mediaan 1x per week), en de duur varieerde van 6 tot 12 weken (mediaan 8 weken). In alle studies is de behandeling tot maximaal 12 weken geweest. In drie studies zijn na de interventie tevens boostersessies toegevoegd [Juhakoski 2011, Teirlinck 2016, Abbott 2013]. In negen studies is aangegeven dat het een groeps-interventie was en in vijf studies dat de interventie individueel werd gegeven. In 1 studie was het onduidelijk of de interventie in groepsverband werd gegeven of individueel, maar individueel lijkt het meest aannemelijk. In acht studies waren alle sessies gesuperviseerd door de fysiotherapeut (volledige supervisie) (zie ook tabel 1 en 2, appendix 9.3.1., pag 51-54).

Controle interventies. De controle interventie bestond in zes studies uit educatie (in een studie evt. gecombineerd met pijnmedicatie), in twee studies zijn de patiënten op de wachtlijst geplaatst, en in vijf studies werd de gebruikelijke huisartszorg in de controle groep gegeven (zie ook tabel 1 en 2, appendix 9.3.1., pag 51-54). Slecht in 1 studie is geen mededeling gedaan over de inhoud van de controle interventie [Kraus] en in 1 studie bestond de controle interventie uit 'home exercises' (advies tot zelf thuis oefenen) [Foley 2003].

Uitkomstmaten. Alle 15 studies melden uitkomsten wat betreft pijn en functie, 10 studies rapporteerden kwaliteit van leven en vier studies melden het aantal responders [Abbott 2013, French 2013, Villadsen 2014, Teirlinck 2016]. Een van deze studies presenteerde de uitkomsten alleen voor heup en knie patiënten samen, maar we hebben de data voor de heup uit de Cochrane review kunnen halen [Abbott 2013]. In 1 studie werd er gekeken naar het aantal mensen dat gedurende de follow-up (na ruim 6 jaar) een nieuwe heup nodig had [Svege 2013/15].

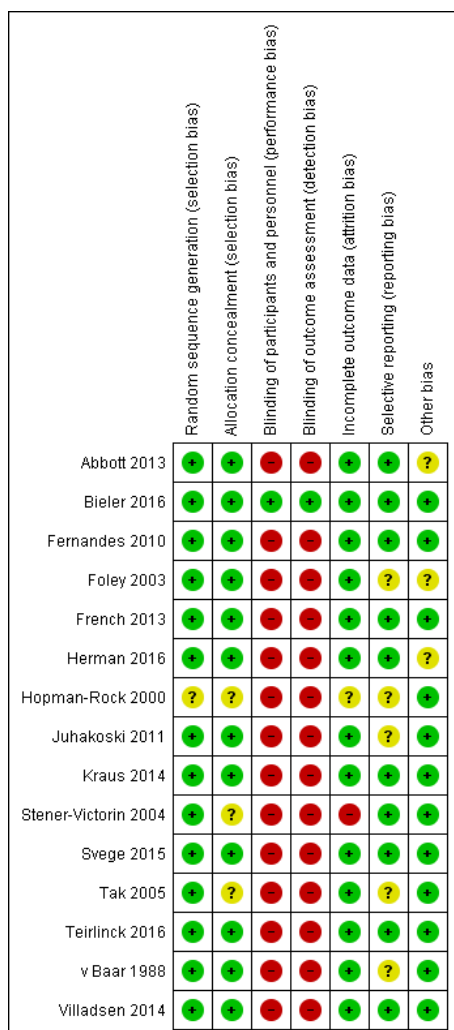
De meetinstrumenten varieerde sterk. **Responders** is een dichotome maat om aan te geven hoeveel mensen baat had bij de behandeling. De OMERACT-OARS1 heeft daar voor studies met patiënten met reumatoïde artritis of artrose criteria voor ontwikkeld² [Pham 2003]. In veel studies wordt ook gebruik gemaakt van een Likert schaal (variërend van een 4-punt tot een 11-punt schaal) die vervolgens wordt gedichotomiseerd.

Voor **functioneren** werden de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), de HOOS (Hip disability Osteoarthritis Outcome Score), de IRGL (Invloed van Rheuma op Gezondheid en Leefwijze), de DRI (Disability Rating Index), de Harris Hips score en de 6-minuten wandeltest gebruikt. Voor **kwaliteit van leven** werd de Short-Form-36 (SF-36), de HOOS, de EQ-5d, de 11-punt NRS (Numeric Rating Scale) en de GRI (Global self Rating Index) gebruikt en voor **pijn** de WOMAC, de HOOS, de VAS en de IRGL-pijn.

De WOMAC is een 24 item vragenlijst die functioneren (17 items), pijn (5 items) en stijfheid (2 items) meet bij mensen met artrose [Roorda 2004]. De WOMAC is valide en responsief, maar er lijkt een hoge correlatie te zijn tussen de sub schalen 'pijn' en 'functioneren' en andere pijnschalen [www.meetinstrumentenzorg.nl]. De HOOS (KOOS voor de knie) bestaat uit 40 (resp 42) items die zijn onderverdeeld in vijf domeinen: symptomen (5, resp 7 items), pijn (10, resp 9 items), ADL (17 items), sport/vrije tijd (4, resp 5 items) en kwaliteit van leven (4 items). De scoring wordt gedaan aan de hand van een 5-punts Likertschaal, waarbij een hogere score minder klachten weerspiegelt [de Groot 2007]. Bij de WOMAC en de HOOS wordt de functioneren schaal omgezet in een 0-100 score, waarbij bij de WOMAC geldt dat hoe hoger de score hoe slechter de functie, terwijl voor de HOOS het omgekeerde geldt. Voor de analyses zijn in dit rapport de HOOS scores omgedraaid, zodat het dezelfde richting als de WOMAC op wijst. De andere meetinstrumenten worden veel minder gebruikt en ook daarvoor geldt dat hoe hoger de score hoe slechter het functioneren. De IRGL is een Nederlands talige zelfbeoordelingslijst die is gebaseerd op de AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales) en gericht op

patiënten met reumatoïde artritis. Het is een lijst van 68-item (op 12 domeinen) bedoeld voor de zelfbeoordeling van de patiënt van zijn/haar dagelijks functioneren. Hoe hoger de score hoe slechter het dagelijks functioneren [http://www.floris kraaimaat.nl/pdffiles/IRGLhandleiding.pdf]. De Disability Rating Index is een korte evaluatieve vragenlijst, bestaande uit 12 items, ontwikkeld voor het meten van fysieke beperkingen bij patiënten met pijnklachten in het bewegingsapparaat [Salen 1998]. elke vraag wordt gescoord op een VAS (Visual Analogue Scale) en hoe hoger de score hoe meer beperkingen. De Harris Hip Score (HHS) bestaat uit een vragenlijst en een observatielijst [Garrellick 1998]. Hiermee wordt de gezondheidstoestand en de tevredenheid van de patiënt met heupartrose voor en na een totale heupprothese in kaart gebracht. De HHS bestaat uit 100 items en de vragen gaan over de afgelopen week. Een hoge score op de HHS komt overeen met een goede gezondheidstoestand.

De SF-36 is een generieke vragenlijst voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven [Aronson 1998]. Het bestaat uit 36 items waarbij veelal 2 sub-scores worden berekend (mentale en fysieke component), waarbij geldt hoe hoger de score hoe minder kwaliteit van leven. Zie voor een Nederlandse versie van de verschillende meetinstrumenten en de bijbehorende validiteit en betrouwbaarheid: www.meetinstrumentenzorg.nl.



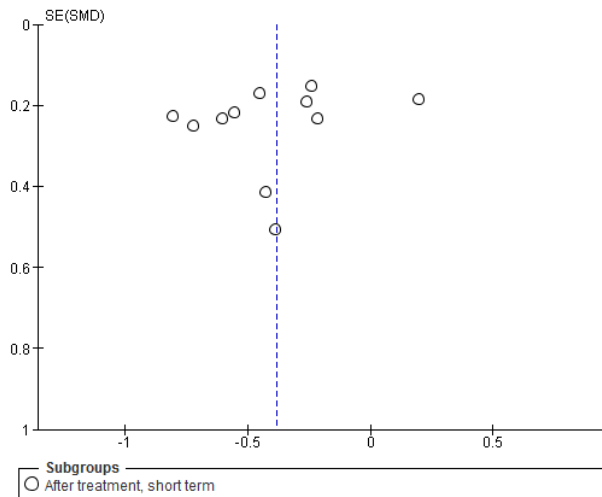
Figuur 2: Risk of bias plot heup OA.

² Zie voor de uitleg van de criteria appendix 9.2.b. pag 50.

3.1.2. Risk of bias

De items 'blinderen' (item 3 en 4) hebben we standaard, ook wanneer er geen of weinig informatie over in het artikel stond, gescoord als hoog RoB. Bij 1 studie hebben we low RoB op de blinding gescoord aangezien de auteurs hebben vastgesteld dat de patiënten geen voorkeur hadden voor een van beide behandelopties [Bieler 2016].

In het totaal zijn 12 studies met een laag risico op bias gescoord en 3 met een hoog risico op bias [Hopman-Rock 2000, Stener-Victorin 2004, Tak 2005]. We gaan ervan uit dat het niet geblindeerd zijn van de patiënten vanwege het pragmatische design van de studies niet duidelijk heeft geleid tot een vertekening van de resultaten (bias).



Publicatie bias.

Voor het bepalen van de publicatie bias hebben we de uitkomstmaat pijn op zeer korte termijn (post-interventie) genomen aangezien dit werd gerapporteerd door de meeste studies (11 van de 15). Uit de funnelplot (zie figuur 3) blijkt geen duidelijke publicatie bias.

Figuur 3: Funnel plot studies met heup OA

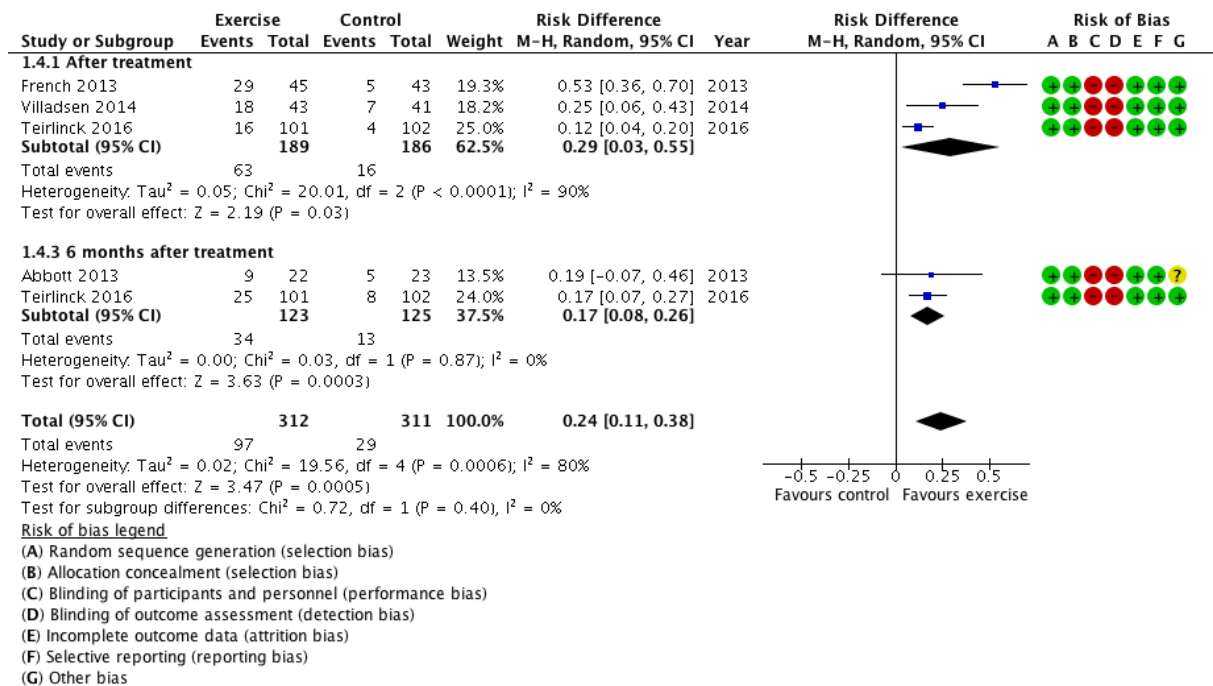
3.1.3. Effectiviteit

3.1.3.1. Cruciale uitkomstmaten

Responders

In het totaal hebben vier studies data gepresenteerd over het aantal mensen dat baat had bij de behandeling (responder). Responders werden gemeten met een ja/nee vraag [French 2013], >15% verbetering op de HOOS [Villadsen 2014] of percentage herstel op een 7-punt schaal (patiënten die 'geheel herstelt' of 'veel verbeterd' scoorden werden gezien als responders) [Teirlinck 2016]. In 1 studie was naast een 5-puntschaal ook de definitie voor een 'responder' gebruikt zoals gedefinieerd in de OMERACT-OARSI, het is onduidelijk welke data in de Cochrane review voor de heup is gebruikt [Abbott 2013]. Vanwege de lage aantallen studies zijn alleen de data direct post-interventie en aanhoudend effect (6 maanden na interventie) in de forrest plot opgenomen.

De statistische heterogeniteit direct na de behandeling was groot; mogelijk veroorzaakt door de verschillende manieren van meten ($I^2=90\%$), maar op 6 maanden na de interventie was geen statistische heterogeniteit meer aanwezig. Het bleek dat er direct post-interventie statistisch significant en klinisch relevant meer mensen baat hadden van de oefentherapie (RD=0.29; 95%CI: 0.55; 0.03) vergeleken met de controle groep. Dit percentage daalde op 6 maanden na de interventie, maar blijft statistisch significant en klinisch relevant (RD=0.17; 95%CI: 0.26; 0.08). Uit de statistische 'test voor subgroep differences' (zie figuur 4), wat betekent dat er wordt gekeken of er statistische heterogeniteit aanwezig is tussen de gepoolde effectschattingen direct na de interventie en na 6 maanden, blijkt dat er geen statistische heterogeniteit is tussen de verschillende meetmomenten, waardoor men kan concluderen dat het effect van oefentherapie aanhoud na de behandeling.



Figuur 4: Forrest plot met alle studie voor de uitkomstmaat 'responder' bij heup OA.

Conclusie

GRADE. Alle studies hebben een laag risico op bias, dus er vindt geen 'downgrading' plaats op basis van design. Zowel direct post-interventie als 6 maanden na de interventie blijkt een klinisch relevant en statistisch significant verschil in percentage responders (matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor inconsistentie) direct post interventie en matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor imprecisie) op 6 maanden). Het risico verschil is 29% direct post interventie en 17% op 6 maanden (zie tabel 3 appendix 9.3.1. pagina 55-58).

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.3.1. (pag 51-58) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.3.2., pag 59.

- Land- versus water-based oefenen. Alle vier de studies evalueerden 'land-based' oefentherapie. Concluderend, de overall effectschatting geldt voor 'land-based' oefentherapie.
- Individueel versus groepsverband oefenen. Drie van de vier studies hebben oefentherapie uitgevoerd in een individuele setting [French 2013, Teirlinck 2016, Abbott 2013]. Wat betreft de effectschatting op de korte termijn veranderd deze naar RD=0.32 (95%CI: -0.1; 0.74) en is dan niet meer statistische significant, maar wel klinisch relevant. Op 6 maanden na de interventie verandert er niets. Oefentherapie in groepsverband is (in 1 studie) direct na de interventie (bij patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe heup, zie hieronder) effectief (RD=0.25; 95%CI: 0.06; 0.43) [Villadsen 2014]. Concluderend: de overall effectschatting op het percentage responders geldt met name voor individueel oefenen (lage kwaliteit van bewijs; downgrading voor inconsistentie en imprecisie).
- Duur van de interventie. Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 8–12 weken. Concluderend, de overall effectschatting geldt voor kortdurende oefentherapie.
- Ernst van de artrose. Twee studies includeerden patiënten op basis van alleen klinische criteria [Teirlinck 2016, Abbott 2013], 1 op basis van klinische en radiologische criteria [French 2013] en in 1 studie zijn patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe heup [Villadsen, 2014]. Direct post interventie vinden we een statistisch significant en klinisch relevant effect voor oefentherapie voor patiënten die op de wachtlijst staan voor een nieuwe heup (RD=0.25; 95%CI: 0.43; 0.06;). Wat betreft de effectschatting op de korte termijn bij patienten op basis van klinische en/of radiologische criteria veranderd deze naar RD=0.32 (95%CI: -0.1; 0.74) en is dan niet meer statistische significant, maar wel

klinisch relevant. Concluderend: direct post-interventie is oefentherapie effectief wat betreft responders voor patiënten die op de wachtlijst staan voor een nieuwe heup (lage kwaliteit van bewijs; downgrading voor inconsistentie en imprecisie). De overall effectschatting op 6 maanden na de interventie betreft alleen patiënten met klinische heup OA.

- Mate van supervisie. In 1 studie was er sprake van supervisie van alle sessies gedurende de interventie (volledig) [Villadsen 2014] en in drie studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie uitgevoerd (niet-volledig) [Abbott 2013, French 2013, Teirlinck 2016]. Wat betreft de effectschatting op de korte termijn veranderd deze naar RD=0.32 (95%CI: -0.1; 0.74) bij niet-volledige supervisie en is dan niet meer statistische significant, maar wel klinisch relevant. Concluderend: de overall effectschatting op het percentage responders geldt met name voor oefentherapie met niet-volledige supervisie (lage kwaliteit van bewijs; downgrading voor inconsistentie en imprecisie).

Functioneren

Alle studies hebben functioneren gemeten; 12 studies presenteerden data direct na de interventie, en vijf studies presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie).

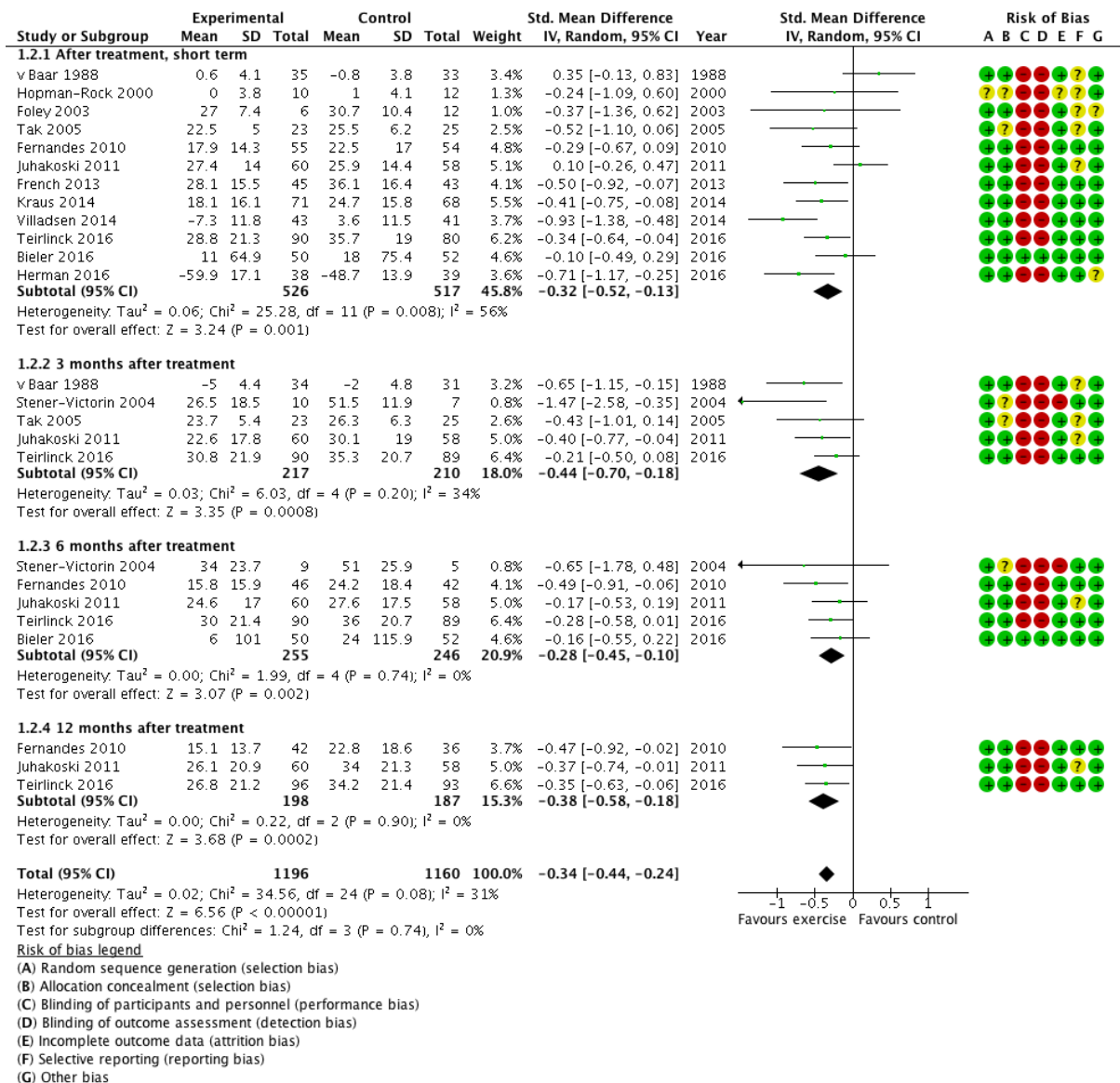
Zeven studies presenteerden functioneren middels de WOMAC [Foley 2003, Fernandez 2010, Juhanovski 2011, Abbott 2013, French 2013, Kraus 2014, Svege 2015], 3 middels de HOOS [Villadsen 2014, Herman 2016, Teirlinck 2016], in twee studies de IRGL [v Baar 1998, Hopman-Rock 2000], en in 1 studie elk werd de DRI [Stener-Victorin 2004], de HHS [Tak 2005] en de 6-minuten wandeltest gebruikt [Bieler 201] In 1 studie was de data zo gepresenteerd dat we die niet mee konden nemen in de statistische pooling [Svege 2015] (zie tabel 1 appendix 9.3.1., pag 51-53).

Er bleek een matige statistische heterogeniteit direct post-interventie ($I^2=56\%$) en geen statistische heterogeniteit op langere termijn (zie figuur 5). Op alle meetmomenten is de gepoolde effectschatting statistisch significant in het voordeel van oefentherapie (zie figuur 5). Direct na de behandeling is er sprake van een matig effect; welke vrij constant blijft tot 12 maanden na de interventie. De 'test voor subgroup differences' laat geen statistische heterogeniteit zien tussen de vier gepoolde effectschattingen, wat betekent dat het effect van oefentherapie consistent is over de tijd.

Als we ons beperken tot de studies die functioneren hebben gemeten op de WOMAC of de HOOS kunnen we de resultaten presenteren in MD en blijkt dat de gepoolde resultaten niet fundamenteel veranderen (zie figuur 6). Er is alleen direct post-treatment sprake van matige statistische heterogeniteit ($I^2=53\%$); deze is niet aanwezig op alle andere meetmomenten. De gepoolde verschillen tussen de groepen variëren van 6.3 (0-100 schaal) direct post-treatment tot 5.9, 5.7 en 7.6 punten (op een schaal van 0-100) respectievelijk op 3, 6 en 12 maanden na de behandeling. Deze effectschattingen komen overeen met een SMD van respectievelijk -0.41, -0.29, -0.27 en -0.38 (zie figuur 6) en zijn daarmee gering tot matig.

Conclusie

GRADE. Nagenoeg alle studies hebben een laag RoB, dus er vindt geen 'downgrading' plaats op basis van design. Direct post-interventie is er sprake van matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor inconsistentie) voor een matig effect van oefentherapie wat betreft het functioneren van patiënten met heup OA (SMD=-0.32; 95%CI: -0.52; -0.13 of MD=6.3; 95%CI: -9.4; -3.2). Op 6 maanden is er hoge kwaliteit van bewijs voor een gering effect van oefentherapie (SMD=-0.28; 95%CI: -0.45; -0.10) of matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor imprecisie) wanneer alleen naar de studies met de WOMAC/HOOS wordt gekeken (MD=5.6; 95%CI: 1.8; 9.3) (zie tabel 3 appendix 9.3.1., pag 55-58).

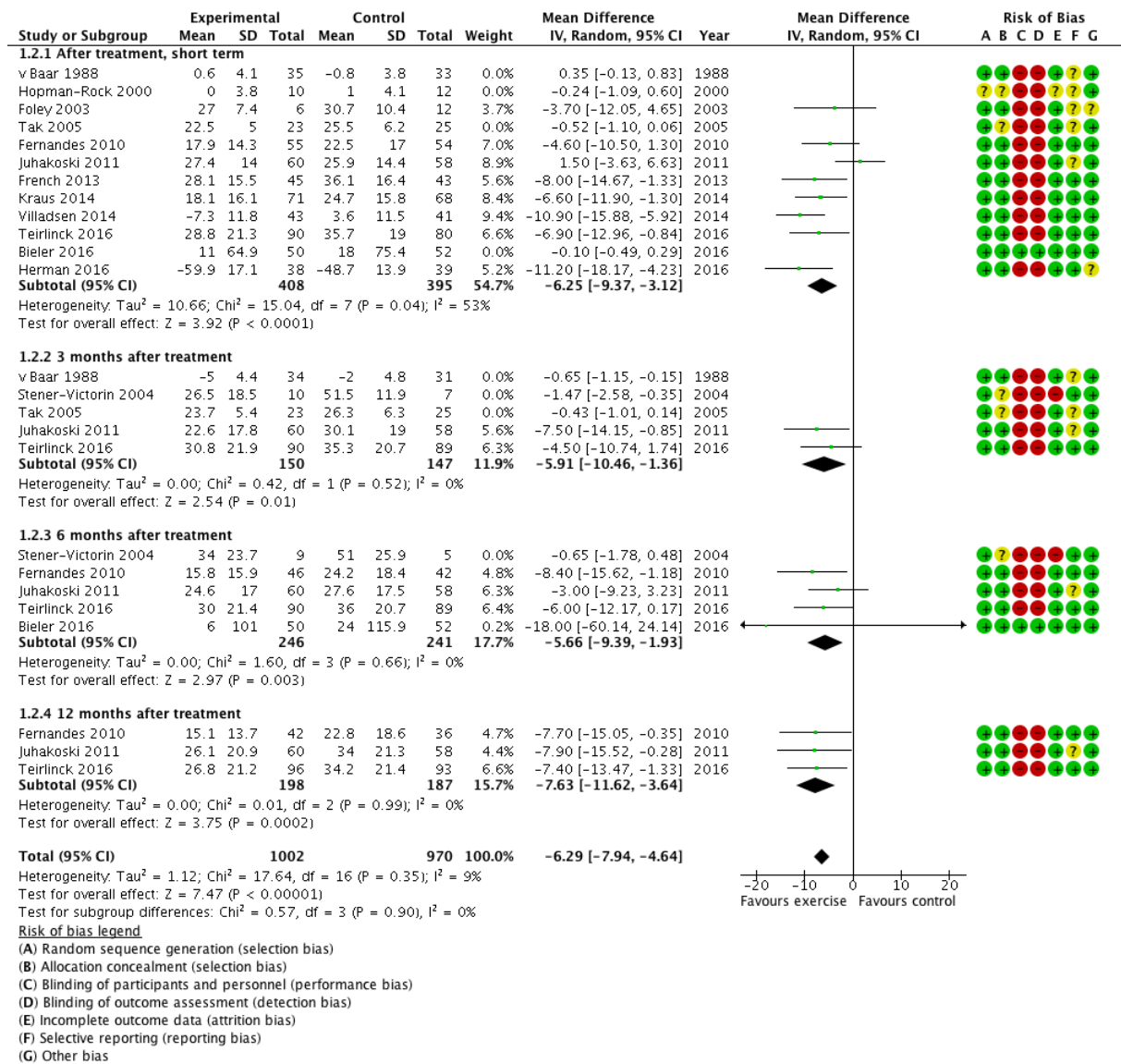


Figuur 5: Forrest plot van alle studies op de uitkomstmaat 'functioneren' bij heup OA.

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.3.1. (pag 51-58) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.3.2., pag 61-66.

- Land- versus water-based oefenen. Op 1 studie na evalueerden alle studies 'land-based' oefentherapie [Stener-Victorin 2004]. De bovengenoemd conclusies direct post interventie en 12 maanden na interventie betreffen alleen 'land-based' oefentherapie. De effect schattingen voor 'land-based' oefentherapie op 3 en 6 maanden na interventie zijn respectievelijk: SMD=-0.36 (95%CI: -0.55; -0.16) en SMD=-0.27 (95%CI: -0.45; -0.09) en zijn daarmee iets kleiner dan de overall effect schattingen. De effectschatting voor 'water-based' oefentherapie 3 en 6 maanden is respectievelijk SMD=-1.47 (95%CI: -2.58; -0.35) en SMD=-0.65 (95%CI: -0.91; -0.06) en is van zeer lage kwaliteit van bewijs, downgrading voor design, inconsistentie en imprecisie. Concluderend, de effectschatting voor 'land-based' oefentherapie is vergelijkbaar met de overall effectschatting (matige kwaliteit van bewijs, downgrading voor inconsistentie alleen direct post interventie).



Figuur 6: Forrest plot van de studies die ‘functioneren’ hebben gemeten middels de WOMAC/HOOS

- Individueel versus groepsverband oefenen. Zes van de 15 studies hebben oefentherapie uitgevoerd in een individuele setting, waarvan er vier data over functioneren presenteerden [v Baar 1988, Fernandez 2010, French 2013, Teirlinck 2016]. Voor individuele oefentherapie vinden we een niet statistisch significante effectschatting direct post-interventie van SMD=-0.22 (95%CI: -0.53; 0.09) en een statistisch significant effect 6 maanden na de interventie van SMD=-0.35 (95%CI: -0.59; -0.11). Vergeleken met de overall effectschatting wordt de effectschattingen voor oefentherapie in groepsverband direct post interventie (SMD=-0.39 (95%CI: -0.66; -0.12) iets groter, en die van 6 maanden na de interventie iets kleiner; op 6 maanden wordt er geen effect meer gevonden voor oefentherapie in groepsverband (SMD=-0.19 (95%CI: -0.45; 0.06)). Concluderend: voor individuele oefentherapie direct na de interventie is er een matige kwaliteit van bewijs voor geen effect (downgrading voor inconsistente) en een matige kwaliteit van bewijs voor effectiviteit op 6 maanden na de interventie (downgrading voor imprecisie). Voor oefentherapie in groepsverband is er direct post-interventie matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor inconsistente). Op 6 maanden na de interventie is er een matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor imprecisie) voor geen effect meer van oefentherapie in groepsverband.
- Duur van de interventie. Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 5–12 weken. Concluderend, de overall effectschatting geldt voor kortdurende oefentherapie.

- Ernst van de artrose. Zes studies includeerden patiënten op basis van alleen klinische criteria [v Baar 1988, Tak 2005, Abbott 2013, Kraus 2014, Bieler 2016 (geen data), Teirlinck 2016], drie op basis van klinische en radiologische criteria [Fernandez 2010, French 2013, Juhakoski 2011] en in drie studies zijn patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Stener-Victorin 2004, Villadsen 2014, Herman 2016]. De effectschattingen in de subgroep alleen klinische diagnose is direct post interventie niet statistisch significant meer (SMD=-0.21 (95%CI: -0.48; 0.05)), maar wel op alle andere meetmomenten. Op 6 maanden na de interventie vinden we een gering effect van SMD=-0.24 (95%CI: -0.47; -0.01). Beide studies met patiënten op de wachtlijst die direct post-interventie data presenteerden (beide op de HOOS) laten een groot en statistisch significant effect zien in het voordeel van oefentherapie van SMD=-0.82 (95%CI: -1.27; -0.5), ofwel een verschil van 11 punten op de HOOS (MD=11; 95%CI: 7; 15.1). **Concluderend:** Voor patiënten met alleen een klinische diagnose is er direct post-interventie matig bewijs van geen effect (downgrading voor inconsistentie), maar op 6 maanden is er sprake van een gering effect (matige kwaliteit van bewijs, downgrading voor imprecisie). Direct post-interventie is er een groot effect van oefentherapie bij patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe heup (matige kwaliteit van bewijs, downgrading voor imprecisie).
- Mate van supervisie. In acht studies was er sprake van supervisie van alle sessies (zwaar) gedurende de interventie [Stener-Victorin 2004, v Baar 1988, Hopman-Rock 2000, Foley 2003, Tak 2005, Juhakoski 2011, Villadsen 2014, Herman 2016] en in vijf studies werden enkele sessies (licht) oefentherapie onder supervisie uitgevoerd [Fernandez 2010, French 2013, Kraus 2014, Bieler 2016, Teirlinck 2016]. De effectschattingen zijn voor oefentherapie met volledige of niet-volledige supervisie vergelijkbaar, alleen zijn de effectschattingen voor niet-volledige supervisie statistisch significant. Direct post-interventie is de effectschatting voor volledige supervisie SMD=-0.33 (95%CI: -0.72; 0.07) en voor niet-volledige supervisie SMD=-0.33 (95%CI: -0.49; -0.17). Op 6 maanden zijn de effectschattingen iets kleiner (respectievelijk SMD=-0.22 (95%CI: -0.56; 0.13) en SMD=-0.30 (95%CI: -0.50; -0.09)). **Concluderend:** Voor zowel niet volledige als volledige supervisie vinden we direct post-interventie en na 6 maanden een gering effect (voor volledige supervisie: matige kwaliteit, downgrading voor inconsistentie, en voor niet-volledige supervisie: hoge kwaliteit). Alleen de effectschattingen voor een niet-volledige supervisie is, zowel direct post-interventie als na 6 maanden, statistisch significant in het voordeel van oefentherapie.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is slechts in negen studies gemeten. In drie studies is daarvoor de SF-36 gebruikt, [Fernandez 2010, French 2013, Kraus 2014], in drie studies de HOOS [Villadsen 2014, Herman 2016, Bieler 2016 (geen data)], in 1 studie de EQ-5D [Teirlinck 2016], 1 studie gebruikte een 0-10 schaal (NRS) [Tak 2005] en in 1 studie werd de GRI gebruikt [Stener-Victorin 2004]. Voor de SF-36 hebben we, indien aangegeven, de data van de physical functioning subscale gebruikt voor de analyse.

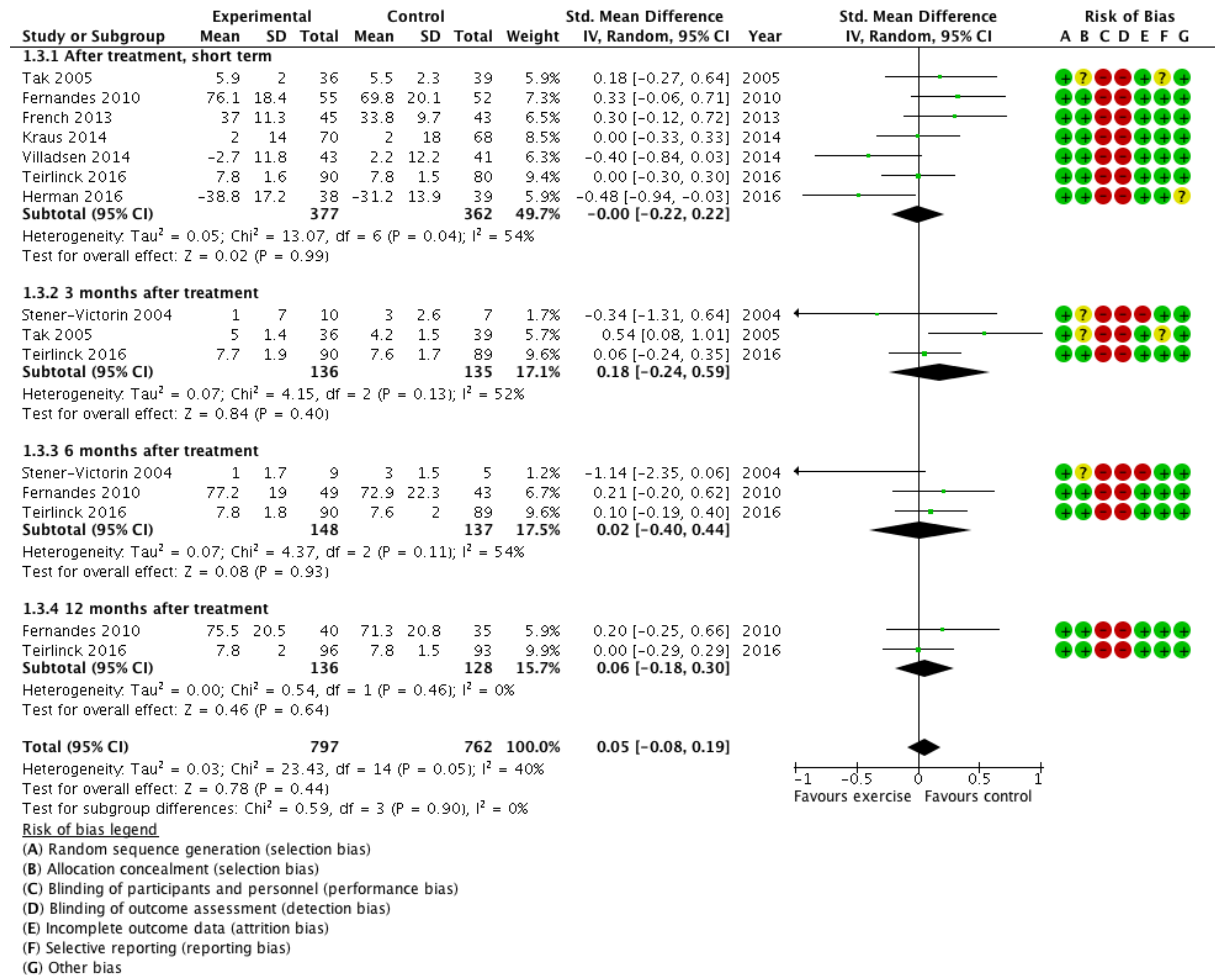
Er bleek een matige statistische heterogeniteit ($I^2=52\%$ tot 54%) op alle meetmomenten behalve op 12 maanden na de interventie (zie figuur 7). De gepoolde effectschattingen laat op geen enkel meetmoment een statistisch significant resultaat zien. De 'test voor subgroup differences' laat geen statistische heterogeniteit zien, wat betekent dat er geen heterogeniteit is tussen de gepoolde effectschattingen op alle vier de meetmomenten en het effect van oefentherapie op de kwaliteit van leven consistent is over de tijd.

Als we ons beperken tot de studies die kwaliteit van leven hebben gemeten op de SF-36 zijn er drie studies die data presenteren direct post-interventie, maar de conclusie verandert niet (MD=-2.7; 95%CI: -5.8; 0.4) (zie tabel 1, appendix 9.3.1., pag 51-53).

Conclusie

GRADE. Twee van de geïncludeerde studies hebben een hoog risico op bias [Stener-Victorin 2004, Tak 2005]. Dit betekent dat 'downgrading' op basis van design plaatsvindt alleen op 3 maanden na de interventie.

Direct post interventie is er sprake van matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor inconsistentie) voor geen effect van oefentherapie wat betreft kwaliteit van leven van patiënten met heup OA (SMD=-0.0; 95%CI: -0.27; 0.26). Op 3 en 6 maanden is er (zeer) lage kwaliteit van bewijs voor geen effect van oefentherapie, (downgrading voor (design op 3 maanden), inconsistentie en imprecisie) (zie tabel 3, appendix 9.3.1., pag 55-58).



Figuur 7: Forrest plot van alle studies op de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' bij heup OA.

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.3.1. (pag 51-58) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.3.2., pag 67-72.

- Land- versus water-based oefenen. Op 1 studie na evalueerden alle studies 'land-based' oefentherapie [Stener-Victorin 2004]. De bovengenoemd conclusies post interventie en 12 maanden na interventie betreffen alleen 'land-based' oefentherapie. De effect schattingen voor 'land-based' oefentherapie op 3 en 6 maanden na interventie veranderen licht (respectievelijk: SMD=0.27; 95%CI: -0.21; 0.74 en SMD=0.14; 95%CI: -0.10; 0.38). Concluderend, de effectschatting voor 'land-based' oefentherapie op 3 en 6 maanden na interventie is vergelijkbaar met de overall effectschatting. Er is een matige kwaliteit van bewijs voor geen effect van 'land-based' oefentherapie op kwaliteit van leven zowel direct post-interventie (downgrading voor inconsistentie) en op 6 maanden na de interventie (downgrading voor imprecisie).
- Individueel versus groepsverband oefenen. Vier studies (twee van lage RoB) hebben oefentherapie uitgevoerd in groepsverband [Stener-Victorin 2004, Tak 2005, Villadsen 2014, Herman 2016] en drie studies (alle van lage RoB) presenteerden resultaten wat betreft individuele oefentherapie [Fernandez 2010, French 2013, Teirlinck 2016]. De effectschattingen direct post interventie vertonen een trend in het

voordeel van oefentherapie in groepsverband, maar geen van de resultaten wordt statistisch significant. Direct post interventie zijn de effectschattingen $SMD=-0.17$ (95%CI: -0.46; 0.13) voor oefenen in groepsverband en $SMD=0.17$ (95%CI: -0.05; 0.39) voor individuele oefentherapie. Op 6 maanden na de interventie zijn de effectschattingen respectievelijk $SMD=-1.14$ (95%CI: -2.35; 1.05) en $SMD=0.14$ (95%CI: -0.10; 0.38). **Concluderend:** er is lage tot matige kwaliteit van bewijs voor geen effect voor zowel individuele oefentherapie als oefentherapie in groepsverband.

- **Duur van de interventie.** Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 5–12 weken. **Concluderend,** de overall effectschatting voor kwaliteit van leven geldt voor kortdurende oefentherapie.
- **Ernst van de artrose.** Twee studies includeerden patiënten op basis van alleen klinische criteria [Tak 2005, Teirlinck 2016], twee op basis van klinische en radiologische criteria [Fernandez 2010, French 2013] en in drie studies zijn patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe heup [Stener-Victorin 2004, Villadsen 2014, Herman 2016]. De effectschattingen in de subgroep alleen klinische diagnose is zowel direct post interventie als op 6 maanden na de interventie niet statistisch significant ($SMD=0.05$ (95%CI: -0.19; 0.30) en $SMD=0.10$ (95%CI: -0.19; 0.40)). Beide studies met patiënten op de wachtlijst die post interventie data presenteerden (beide op de HOOS) laten een groot en statistisch significant effect zien in het voordeel van oefentherapie van $SMD=-0.44$ (95%CI: -0.75; -0.13) ofwel $MD=-5.9$ (95%CI: -10; -1.7). Een studie [Stener-Victorin 2004] laat een (bijna) significant verschil zien in het voordeel van ‘water-based’ oefentherapie op 3 en 6 maanden na de interventie (van 5 weken) van 2 punten op de (0-10 scale) Global-Self rating scale. **Concluderend,** oefentherapie is effectief (matige tot zeer lage kwaliteit van bewijs: downgrading voor imprecisie (inconsistentie en design) wat betreft de kwaliteit van leven voor patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe heup, maar niet voor patiënten met een klinische diagnose (lage kwaliteit van bewijs; downgrading voor inconsistentie en imprecisie).
- **Mate van supervisie.** In vier studies was er sprake van supervisie van alle sessies gedurende de interventie [Stener-Victorin 2004, Tak 2005, Villadsen 2014, Herman 2016] en in vier studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie uitgevoerd [Fernandez 2010, French 2013, Kraus 2014, Teirlinck 2016]. Zowel direct post-interventie als 6 maanden na de interventie vonden we geen effect van zwaar ($SMD=-0.24$; 95%CI: -0.64; 0.17;) of licht gesuperviseerde ($SMD=0.12$; 95%CI: -0.06; 0.29) oefentherapie. Op 6 maanden zijn slecht 1 a 2 studies in de analyse. **Concluderend:** er is een lage kwaliteit (downgrading voor inconsistentie en imprecisie) van een (zeer) gering, niet statistisch significant effect van oefentherapie (volledige supervisie) en een hoge kwaliteit van bewijs voor geen effect van oefentherapie (niet volledige mate van supervisie) wat betreft kwaliteit van leven.

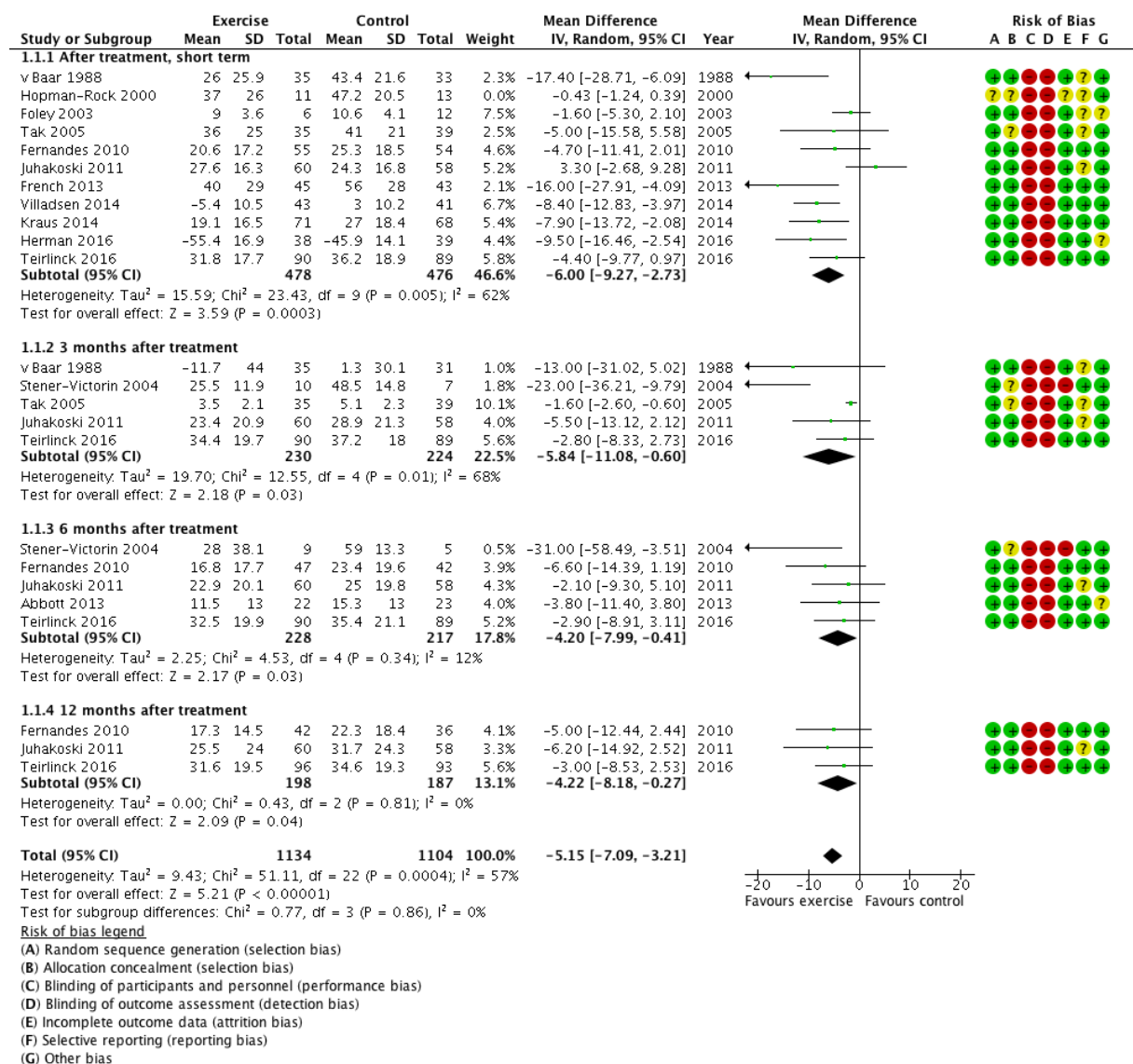
Pijn

Alle studies hebben pijn gemeten; 10 studies presenteerde data direct na de interventie, en slechts enkele studies presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie). Zeven studies evalueerden pijn middels de WOMAC (Foley 2003, Fernandez 2010, Svege 2015, Juhanovski 2011, Abbott 2013, Kraus 2014, Bieler 2016 (geen data)), vier studies op de VAS [Stener-Victorin 2004, French 2013, v Baar 1988, Tak 2005], drie studies op de HOOS (Villadsen 2014, Herman 2016, Teirlinck 2016) en 1 studie middels de IRG [Hopman-Rock 2000].

Aangezien de WOMAC en de HOOS vergelijkbare schalen zijn (0-100) en de VAS ook op een 0-100 schaal wordt gepresenteerd kiezen we voor de volgende analyses voor de presentatie van de resultaten van de MD, waarbij we alleen de studie van Hopman-Rock niet hebben meegenomen (voor de Forrest plot met alle studies, zie appendix 9.3.2., pag 73-78).

Er bleek een matige heterogeniteit direct en 3 maanden na de interventie ($I^2=46\%$ tot 68%). De gepoolde effectschatting was op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie. De effectschatting is het grootst direct post-interventie (matig effect ($SMD=-0.38$ (95%CI: -0.56; -0.20)), ofwel 6 punten (95%CI: 2.7; 9.3). Deze effectschatting neemt af tot een gering effect ($SMD=-0.21$ (95%CI: -0.42; -0.01)), ofwel 4.2 punten (95%CI: 0.3; 8.2) op 12 maanden na de interventie. De ‘test voor subgroup differences’ laat

geen heterogeniteit zien tussen de vier gepoolde effectschattingen, wat betekent dat het effect van oefentherapie op de pijn consistent is in de tijd.



Figuur 8: Forrest plot van studies op de uitkomstmaat ‘pijn’ gemeten met de WOMAC, HOOS of VAS voor heup OA

Conclusie

GRADE. Nagenoeg alle studies hebben een laag risico op bias, dus er vindt geen ‘downgrading’ plaats op basis van design. Direct post-interventie en op 3 maanden na de interventie is er sprake van matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor inconsistentie) vooreen matig effect van oefentherapie wat betreft pijn van patiënten met heup OA (MD=6 (95%CI: 2.7; 9.3) en MD=5.8 (95%CI: 0.6; 11.1)). Op 6 maanden is er zelfs hoge kwaliteit van bewijs voor een gering effect van oefentherapie (geen downgrading), MD=4.2 (95%CI: 0.4; 8), en op 12 maanden matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor imprecisie), MD=4.2 (95%CI: 0.3; 8.2) (zie tabel 3, appendix 9.3.1., pag 55-58).

Subgroepen

Ook voor de subgroep analyses maken we gebruik van alle studies, behalve Hopman-R, zodat de effectschatting kan worden weergegeven in MD. Voor de tabellen, zie appendix 9.3.1. (pag 51-58) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.3.2., pag 73-78.

- Land- versus water-based oefenen. Op 1 studie na evalueerden alle studies 'land-based' oefentherapie [Stener-Victorin 2004]. De bovengenoemd conclusies post interventie en 12 maanden na interventie betreffen alleen 'land-based' oefentherapie. De effect schattingen voor 'land-based' oefentherapie op 3 en 6 maanden na interventie veranderen licht maar blijven statistisch significant in het voordeel van oefentherapie (respectievelijk MD=1.7 (95%CI: 0.8; 2.7) en MD=3.7 (95%CI: 0.1; 7.2)). Wel is de heterogeniteit verdwenen. Concluderend, de effectschatting voor 'land-based' oefentherapie direct post interventie, 3 en 6 maanden na interventie is vergelijkbaar met de overall effectschatting; de kwaliteit van bewijs is op 3 maanden toegenomen tot hoge kwaliteit.
- Individueel versus groepsverband oefenen. Zeven studies (vijf van lage RoB) evalueerden oefentherapie in groepsverband [Foley 2003, Stener-Victorin 2004, Tak 2005, Juhakoski 2011, Villadsen 2014, Kraus 2014, Herman 2016] en vijf studies (alle van lage RoB) individuele oefentherapie [v Baar 1988, Hopmas-Rock 2000, Fernandez 2010, French 2013, Teirlinck 2016]. De effectschattingen van de studies met oefentherapie in groepsverband laten op alle momenten matige heterogeniteit zien, alleen op 12 maanden presenteert slechts 1 studie resultaten. De studies met individuele oefentherapie hebben alleen een matige heterogeniteit direct post-interventie en laten een veel stabiel beeld zien wat betreft de resultaten vergeleken met de studies die oefentherapie in groepsverband evalueerden. De effectschatting van de individuele oefentherapie groter is dan van de oefentherapie in groepsverband (respectievelijk MD=8.9; 95%CI: 2.7; 15.1 en MD=4.7; 95%CI: 0.7; 8.8). Op 6 maanden na de interventie is de individuele oefentherapie statistisch significant in het voordeel van individuele oefentherapie (MD=4.1; 95%CI: 0.1; 8.2) maar oefentherapie in groepsverband is niet meer statistisch significant (MD=13.4; 95%CI: -14.3; 41). Concluderend: Direct post-interventie laten zowel individuele oefentherapie als oefentherapie in groepsverband statistisch significante resultaten zien in het voordeel van oefentherapie (matige kwaliteit; downgrading voor inconsistentie). Op 6 maanden alleen de individuele oefentherapie effectief (matige kwaliteit; downgrading voor imprecisie). Op alle andere meetmomenten geldt een lage tot zeer lage kwaliteit (downgrading voor design, inconsistentie en imprecisie) voor geen verschil in effect voor zowel individuele oefentherapie als oefentherapie in groepsverband op pijn.
- Duur van de interventie. Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 5–12 weken. Concluderend, de overall effectschatting voor pijn geldt voor kortdurende oefentherapie.
- Ernst van de artrose. Zes studies includeerden patiënten op basis van alleen klinische criteria [v Baar 1988, Tak 2005, Abbott 2013, Kraus 2014, Bieler 2016 (geen data), Teirlinck 2016], drie op basis van klinische en radiologische criteria [Fernandez 2010, French 2013, Juhakoski 2011] en in drie studies zijn patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Stener-Victorin 2004, Villadsen 2014, Herman 2016]. De studies die alleen patiënten op basis van een klinische diagnose hebben geïncludeerd laten zowel direct post-interventie en op 3 maanden na de interventie een statistisch significant verschil in pijn zien in het voordeel van oefentherapie (respectievelijk MD=7.9 (95%CI: 5.3; 10.4) en MD=1.7 (95%CI: 0.7; 2.7)). Op alle andere meetmomenten was slechts een enkele studie in de analyse. Wat betreft de studies met patiënten op de wachtlijst blijkt direct post-interventie een statistisch significant verschil in pijn in het voordeel van oefentherapie zien (MD=8.7 (95%CI: 5; 12.5; matige kwaliteit van bewijs,). Een studie met patiënten op de wachtlijst [Stener-Victorin 2004] laat een significant verschil zien in het voordeel van 'water-based' oefentherapie (zeer lage kwaliteit: downgrading voor design) op 3 en 6 maanden na de interventie van 23 (95%CI: 9.8; 36.2) tot 31 (95%CI: 3.5; 58.5) mm op de VAS. Concluderend, oefentherapie is effectief (hoge kwaliteit van bewijs) wat betreft pijn voor patiënten op basis van een klinische diagnose en wat betreft pijn voor patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe heup (matige tot zeer lage kwaliteit van bewijs, downgrading voor (design, inconsistentie en) imprecisie).
- Mate van supervisie. In acht studies was er sprake van supervisie van alle sessies gedurende de interventie [Stener-Victorin 2004, v Baar 1988, Hopman-Rock 2000, Foley 2003, Tak 2005, Juhakoski 2011, Villadsen 2014, Herman 2016] en in zeven studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie uitgevoerd [Fernandez 2010, Abbott 2013, French 2013, Kraus 2014, Teirlinck 2016]. Direct post-interventie vonden

we een statistisch significant effect van zwaar (MD=5.6; 95%CI: 0.6; 10.5) of licht gesuperviseerde (MD=6.6; 95%CI: 3; 10.2) oefentherapie. Op 6 maanden is alleen de licht gesuperviseerde oefentherapie statistisch significant (MD=4.1; 95%CI: 0.1; 8.2) en de zwaar gesuperviseerde oefentherapie niet meer (MD=13.4; 95%CI: -14.3; 41). Concluderend: er is direct post-interventie een matige kwaliteit van bewijs voor een gering, statistisch significant effect van oefentherapie (volledige supervisie; downgrading voor inconsistentie) en een hoge kwaliteit van bewijs voor licht gesuperviseerde oefentherapie wat betreft pijn.

3.1.3.2. Belangrijke uitkomstmaten

Medicatie vermindering

Slechts een studie heeft medicatie gebruik gemeten als uitkomstmaat, maar direct na de interventie bleek een matig (niet statistisch significant) effect zien in het voordeel van oefentherapie (SMD=0,31; 95%CI: -0,11; 0,73) [French 2013].

Compliance.

In de Cochrane reviews wordt geen melding gemaakt van de compliance van patiënten aan de interventie (oefentherapie). In de nieuwe studies (n=6) melden drie studies een percentage compliance (adherence) welke varieerde tussen de 80-93% [Kraus 2014, Bieler 2016, Herman 2016].

Bijwerkingen

Slechts enkele studies meldden dat bijwerkingen werden gemeten. Uit de Cochrane reviews blijken vijf studies bijwerkingen te rapporteren [Stener-Victorin 2004, v Baar 1988, Foley 2003, Tak 2005, Abbott 2013], en van de nieuwe studies geven drie studies aan deze te meten [Kraus 2014, Teirlinck 2016, Herman 2016]. In twee studies zijn geen bijwerkingen gevonden [Teirlinck 2016, Abbott 2013], in de andere studies zijn 1 a 2 patiënten uitgevallen, veelal vanwege bijkomende pijnklachten of verergering van de pijn.

Uitstel van operatie

In drie studies is geëvalueerd hoeveel mensen gedurende het onderzoek in aanmerking kwamen voor een nieuwe heup [Svege 2015, Bieler 2016, Teirlinck 2016]. In 1 studie (met 109 patiënten) is geëvalueerd hoeveel mensen binnen 6,5 jaar na inclusie een nieuwe heup heeft gekregen [Svege 2015]. In de oefentherapiegroep (duur 12 weken 2-3x per week onder supervisie) kreeg 40% van de patiënten een nieuwe heup vergeleken met 57,4% in de controle groep (alleen educatie) (RD=0.17 (95%CI: -0.01 tot 0.4)). Deze effectschatting is statistisch significant en klinisch relevant (17% verschil tussen de groepen). Ongeveer 6 jaar na de interventie blijkt tevens dat de tijd tot het krijgen van een nieuwe heup in de oefentherapie groep langer is dan in de controle groep (gemiddeld respectievelijk 5,4 jaar en 3,5 jaar na inclusie) [Svege 2015]. In de beide andere studies was de follow-up 12 maanden en bleek 5.9-10% van de patiënten in de oefentherapie groep een nieuwe heup te krijgen en 8.8-17.3% van de patiënten in de controle groep [Teirlinck 2016, Bieler 2016]. In beide studies was er sprake van een interventie van 12 weken onder supervisie van de fysiotherapeut van enkele sessies. Deze verschillen zijn in het voordeel van de oefentherapie, maar zijn niet klinisch relevant, mogelijk vanwege de relatieve korte follow-up.

3.2. Knie artrose

Patiënten populatie. Alle geïncludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met knie OA met behulp van de ACR criteria; op basis van alleen klinische criteria (n=10), op basis van zowel klinische als radiologische criteria (n=32) of onduidelijk (n=10; zie tabel 1 in appendix 9.4.1, pag 80). De radiologische ernst varieerde van patiënten met Kellgren & Lawrence (K&L) graad I (mild) tot IV (ernstig). In twee studies waren er patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Villadsen 2014, Huber 2015].

Het totaal aantal patiënten dat is geïncludeerd en gerandomiseerd is 6863 (gemiddeld 132 patiënten per studie), waarbij blijkt dat de nieuwe studies, in tegenstelling tot de studies bij de heup, gemiddeld kleiner zijn

dan de oude (gemiddeld 119.4 versus 137.6 patiënten). De aantallen patiënten per interventiegroep varieerde tussen 6 en 467; 17 studies worden gezien als klein (minder dan 25 patiënten in de kleinste studie-arm).

Interventies. In vier studies kregen de patiënten ‘water-based’ oefentherapie (groeps-interventie) van 50-60 minuten per sessie, 3x per week voor de duur van 8-16 weken. In alle andere studies was de interventie (land-based) oefentherapie onder begeleiding van een fysiotherapeut [Lund 2008, Lim 2010, Wang 2011, Munnuka 2016]. De sessies varieerden van 30 tot 90 minuten (mediaan 60 min), de frequentie varieerde van 1 tot 3 keer per week (mediaan 1x per week), en de duur varieerde van 2 tot 52 weken (mediaan 12 weken). In vijf studies vond stimulatie van het lange termijn effect plaats waarbij ‘home exercises’ na de interventie zijn toegevoegd [Bautch 1997, Thomas 2002, Messier 2004, 2013, Segal 2015]. In 22 studies is aangegeven dat oefentherapie in groepsverband was, en in 23 studies dat de interventie individueel werd gegeven. In twee studies werd de interventie zowel in groepsverband als individueel gegeven [Fransen 2001, Hurley 2007] en in vijf studies was het onduidelijk of de interventie in groepsverband werd gegeven of individueel, maar individueel lijkt in die studies het meest aannemelijk.

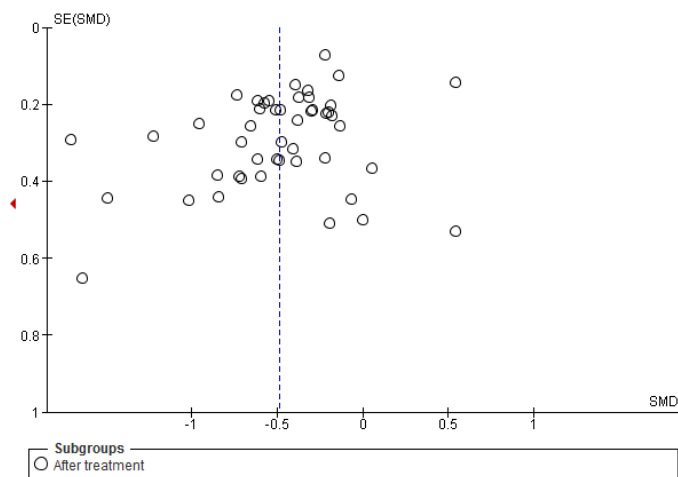
Controle interventies. De controle interventie bestond in 14 studies uit educatie (soms gecombineerd met pijnmedicatie, en telefonische controle), in acht studies zijn de patiënten op de wachtlijst geplaatst, in negen studies werd de gebruikelijke (huisarts)zorg in de controle groep gegeven, in 17 studies is geen mededeling gedaan over de inhoud van de controle interventie (no interventie), in vier studies bestond de controle interventie uit ‘home exercises’ (advies tot zelf thuis oefenen) zonder controle van de fysiotherapeut en in 3 studies bestond de controle interventie uit pijnmedicatie of een dieet (zie tabel 1, appendix 9.4.1, pag 80-88).

Uitkomstmaten. Alle 52 studies melden uitkomsten wat betreft de pijn en functie, 22 studies rapporteerden kwaliteit van leven, 11 studies melden het aantal responders. Een van deze studies presenteerde de uitkomsten alleen voor heup en knie patiënten samen, maar hebben we de data voor de knie uit de Cochrane review kunnen halen [Abbott 2013].

De meetinstrumenten varieerden sterk (zie voor de uitleg 3.1. Heup OA, pag 10-11); voor **functioneren** werd de met name WOMAC (26 studies) en de KOOS (Knee disability Osteoarthritis Outcome Score) (10 studies) gebruikt. In de andere studies werd een grote variatie aan meetinstrumenten gebruikt zoals de AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales) in drie studies, de IRGL in 2 studies, de AFI (AlgoFunctional (Lequesne) Index) in twee studies en de OASI (Osteoarthritis Screening Index), FAST (?), VAS, 6 MWT (6 minuten wandeltest), de LLFDI (Late-Life Function and Disability Instrument) en de HAQ (Health Assessment Questionnaire) in 1 studie elk. De kenmerken en scoring van de OASI en de FAST zijn onduidelijk; de AFI bestaat uit 11 items en meet pijn en functioneren bij patiënten met een heup of knie aandoening (max score is 24). De LLFDI meet functioneren met name bij ouderen en bestaat uit 72 items die worden gescoord op een 0-5 schaal. De totaal score (0-100) betekend 0 ernstig disfunctioneren, en 0 geen problemen. De HAQ meet moeilijkheden bij het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven bij patiënten met artritis en lever teen score op tussen 0-3 [Fries 1982] Voor **kwaliteit van leven** werd vnl. de KOOS (9 studies) en de SF-36 (10 studies) gebruikt en de EQ-5d en de HRQoL (Health Related Quality of Life) in een enkel studie. Voor **pijn** werd de WOMAC (22 studies), de KOOS (11 studies), de VAS (10 studies) gebruikt en een grote variatie van andere meetinstrumenten in een enkele studie. Voor de studiekarakteristieken van alle studies, zie tabel 1, appendix 9.4.1., pag 80-88.

3.1.2. Risk of bias

De items ‘blinderen’ (item 3 en 4) hebben we, als afgesproken, gescoord als hoog RoB. Bij 1 studie hebben we low RoB op de blinding gescoord aangezien de patiënten geblindeerd waren voor de studie hypothese en de fysiotherapeuten waren toegewezen aan slechts 1 behandelgroep ‘to avoid contamination’ [Bennell 2016]. Een andere studie scoorde ook een laag RoB voor blinding omdat ze een ‘Zeelen design’ hebben toegepast waarbij de patiënten in de controle groep geen informed consent hebben hoeven tekenen [Quilty 2003].



Figuur 9: Funnel plot knie OA

In het totaal zijn 22 studies met een laag RoB gescoord, 14 met 'unclear' RoB en 16 met hoog RoB (zie figuur in appendix 9.4.2, pag 100).

Publicatie bias.

Voor het bepalen van de publicatie bias hebben we de uitkomstmaat pijn op zeer korte termijn (post-interventie) genomen aangezien dit werd gerapporteerd door de meeste studies (43 van de 52). Uit de funnel plot (zie figuur 9) blijkt geen duidelijke publicatie bias.

3.1.3. Effectiviteit

3.1.3.1. Cruciale uitkomstmaten

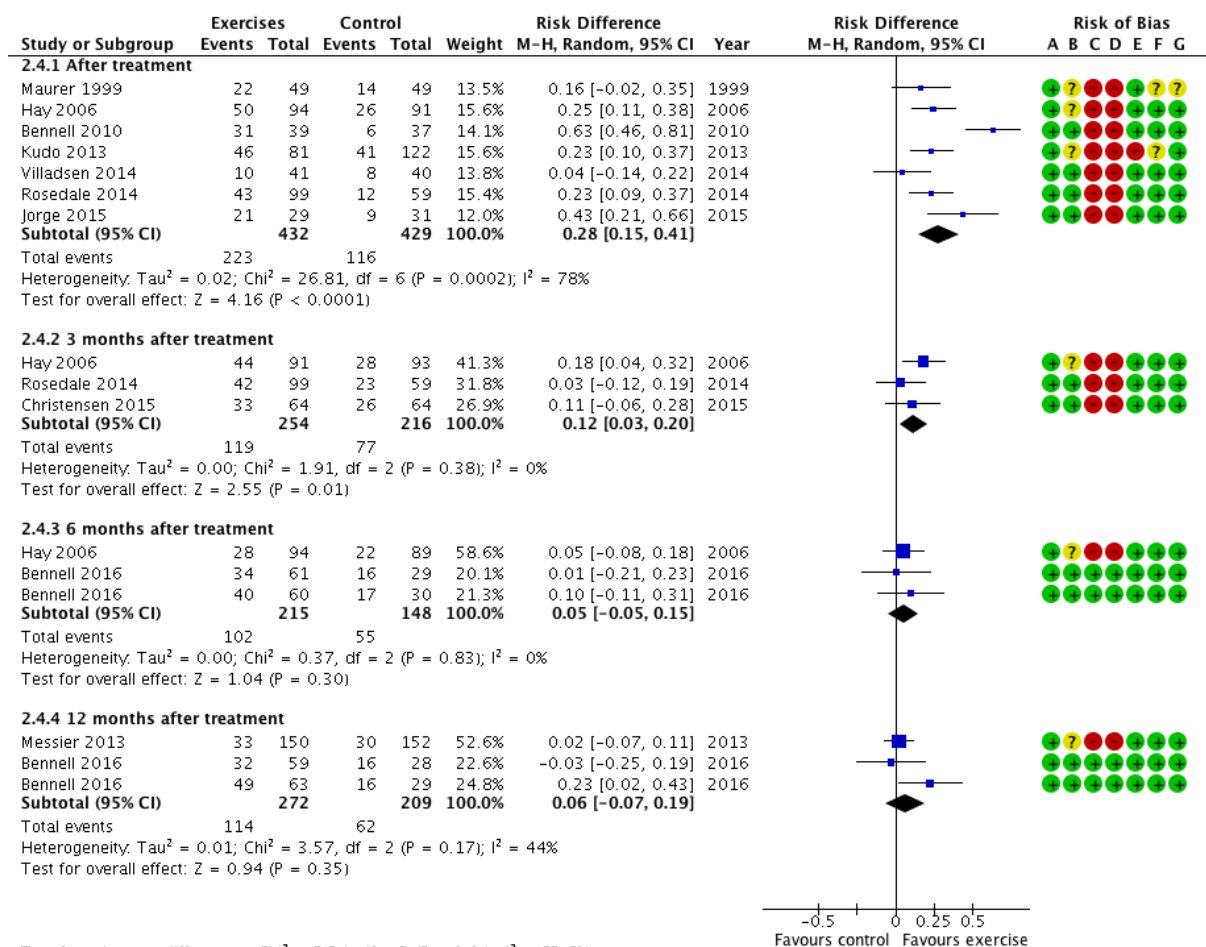
Responders

In het totaal hebben 11 studies data gepresenteerd over het aantal mensen dat baat had bij de behandeling (responder); in 1 studie zijn de data voor heup en knie gecombineerd en is niet meegenomen in de analyses [Abbott 2013]. De manieren waarop de responders zijn bepaald varieerde enorm. In twee studies werd de definitie voor een 'responder' gebruikt zoals gedefinieerd in de OMERACT-OARSI, maar 1 studie presenteerde tevens responder data op een 5 punt schaal [Hay 06]. Alle andere studies gebruikten een 4, 5 of 11-punt schaal (global improvement), 1 studie definieerde dat de verbetering groter moest zijn dan de MCD (minimal clinical difference) op de KOOS voor pijn of functie [Rosedale 2014], 1 studie definieerde een responder als iemand die 6 punten of meer verbeterde op de WOMAC [Kudo 2013] of 15% op de KOOS [Villadsen 2014]. Een studie definieerde een responders als iemand die (na 12 maanden) een 0 of een 1 scoorde op de pijn (= geen pijn) [Messier 2013].

De statistische heterogeniteit direct na de behandeling was groot ($I^2=78\%$), en matig ($I^2=44\%$) op 12 maanden na de interventie; op de andere meetmomenten was geen statistische heterogeniteit aanwezig. We vonden dat er direct post-interventie en 3 maanden na de interventie statistisch significant meer mensen baat hadden van de oefentherapie (respectievelijk $RD=0.28$; (95%CI: 0.41; 0.15) en $RD=0.12$; (95%CI: 0.2; 0.03)) vergeleken met de controle groep. Direct post interventie is dit resultaat ook klinisch relevant (28%). Op 6 en 12 maanden na de interventie zijn de resultaten niet meer statistisch significant (respectievelijk $RD=0.05$; (95%CI: -0.05; 0.15) en $RD=0.06$; (95%CI: -0.07; 0.19)).

Conclusie

GRADE. Vier van de 11 studies hebben een hoog RoB [Maurer 1999, Hay 2006, Kudo 2013, Messier 2013], en vindt er op alle meetmomenten 'downgrading' plaats op basis van design. Voor het resultaat direct post-interventie blijkt een lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) aanwezig voor de een klinisch relevant en statistisch significant effect van oefentherapie op responders (28%). Op 3 maanden na de interventie vinden we een matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor design) voor de effectiviteit van oefentherapie op responders (12%), maar dit effect is niet meer klinisch relevant. Voor de meetmomenten 6 en 12 maanden na de interventie is er matige (downgrading voor design) tot lage (downgrading voor design en inconsistentie) kwaliteit van bewijs voor geen effect van oefentherapie op responders (zie tabel 3, appendix 9.4.1., pag 93-99).



Test for subgroup differences: Chi² = 8.24, df = 3 (P = 0.04), I² = 63.6%

Risk of bias legend

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

Figuur 10: Forrest plot met alle studie voor de uitkomstmaat 'responder' voor knie OA

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.4.1. (pag 80-98) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.4.2., pag 100-103.

- **Land- versus water-based oefenen.** Alle 11 studies evalueerden 'land-based' oefentherapie. Concluderend, de overall effectschatting geldt voor 'land-based' oefentherapie.
- **Individueel versus groepsverband oefenen.** Zes (van de 10) studies hebben oefentherapie uitgevoerd in een individuele setting [Maurer 1999, Hay 2006, Bennell 2010, Messier 2013, Rosedale 2014, Bennel 2016], van 2 studies is het niet duidelijk [Christensen 2015, Jorge 2015] en twee studies voeren oefentherapie uit in groepsverband [Kudo 2013, Villadsen 2014]. De effectschatting van individuele oefentherapie direct na de interventie nam toe van RD=0.28 naar RD=0.34 (95%CI: 0.17; 0.50). Concluderend: het effect van individuele oefentherapie op het percentage responders is direct na de interventie klinisch relevant en statistisch significant (34%, lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie)). De overall effectschatting voor alle andere meetmomenten geldt voor individuele oefentherapie.
- **Duur van de interventie.** De duur van de interventie varieerde van 2–52 weken; slechts twee studies hadden een interventie langer dan 12 weken [Messier 2013, Christensen 2015]. Op 3 en 12 maanden na de interventie verandert met name het spreidingsinterval (niet de puntschatting) voor alleen de studies met de interventie tot en met 12 weken; op 3 maanden verdwijnt daarmee de statistische significantie.

Concluderend, de effectiviteit van oefentherapie wat betreft responders direct post-interventie en op 6 maanden na de interventie geldt voor kortdurende oefentherapie.

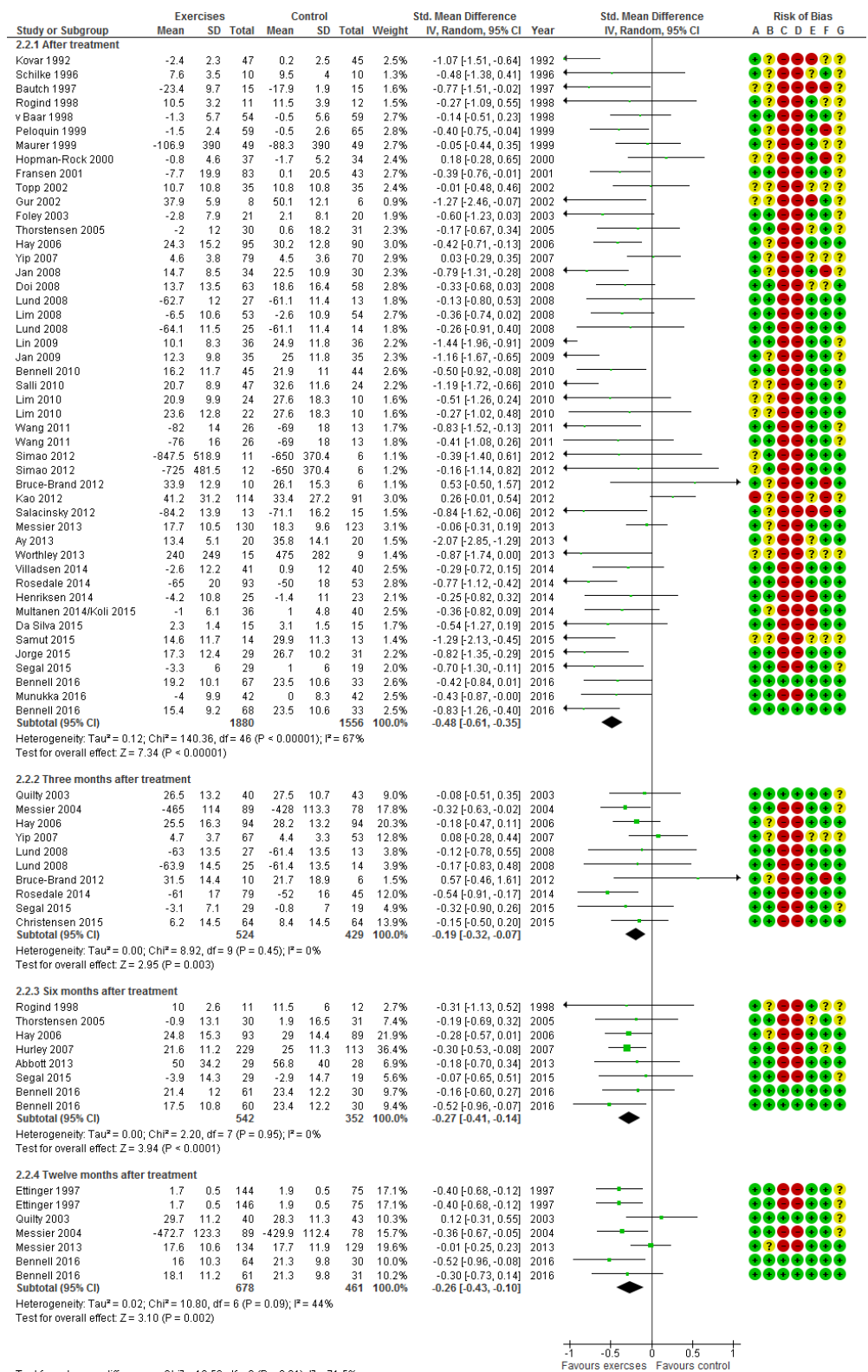
- Ernst van de artrose. Een studie includeerde patiënten op basis van alleen klinische criteria [Hay 2006] en in 1 studie zijn patiënten geïnccludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Villadsen 2014]. Voor patiënten met alleen een klinische diagnose is oefentherapie wat betreft responders effectief en klinisch relevant: 25% meldt baat te hebben direct post interventie (95%CI: 0.11; 0.38). Voor patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe knie is oefentherapie op zeer korte termijn (direct post-interventie) niet effectief wat betreft responders (RD=0.04; (95%CI: -0.14; 0.22). Concluderend: er is een zeer lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design, inconsistentie en imprecisie) van klinisch relevant effect van oefentherapie bij patiënten met een klinische diagnose. Voor patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe knie is lage kwaliteit van bewijs voor geen effect. De effectiviteit van oefentherapie wat betreft responders op 6 maanden na de interventie geldt alleen voor patiënten met een klinische en radiologische diagnose (lage kwaliteit van bewijs, downgraden voor design en inconsistentie).
- Mate van supervisie. In vier studies was er sprake van volledige supervisie (van alle sessies) gedurende de interventie [Maurer 1999, Kudo 2013, Villadsen 2014, Jorge 2015] en in zes studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie uitgevoerd [Hay 2006, Bennell 2010, Messier 2013, Rosedale 2014, Christensen 2015, Bennell 2016]. Alleen direct post-interventie kan er onderscheid worden gemaakt tussen niet volledige en volledige supervisie. Beide effectschattingen blijken statistisch significant voordeel van oefentherapie met RD=0.36 (95%CI: 0.13; 0.6) voor niet-volledige supervisie en RD=0.21 (95%CI: 0.07; 0.35) voor volledige supervisie. Concluderend: er is een lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) van klinisch relevant effect van oefentherapie bij zowel niet volledige als volledige supervisie direct post-interventie. De resultaten op 6 maanden gelden alleen voor niet-volledige supervisie.

Functioneren

Alle studies hebben functioneren gemeten; 42 studies presenteerden data direct na de interventie, en 11 studies presenteerden ook resultaten 6 tot 12 maanden na de interventie (zie figuur 11). In twee studies was de data zo gepresenteerd dat we die niet mee konden nemen in de statistische pooling, zie daarvoor tabel 1, appendix 9.4.1., pag 79-87. [Thomas 2002, Huber 2015]. De meeste studies presenteerden functioneren middels de WOMAC of de KOOS, en 14, met name oudere, studies gebruikten een variatie van andere meetinstrumenten [Kovar 1992, Schilke 1996, Bautch 1997, Ettinger 1997, Rogind 1998, v Baar 1998, Peloquin 1999, Hopman-Rock 2000, Gur 2002, Keefe 2004, Messier 2004, Yip 2007, Da Silva 2015, Segal 2015] (zie tabel 1, appendix 9.4.1., pag 79-98).

Wanneer alle studies worden gepoold (zie figuur 11) bleek een matige statistische heterogeniteit direct post-interventie ($I^2=67\%$) en op 12 maanden ($I^2=44\%$). De effectschatting over alle studies is op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie. Direct na de behandeling is er sprake van een matig effect (SMD=-0.48; 95%CI: -0.61; -0.35); welke vrij constant blijft op 6 tot 12 maanden na de interventie (op 6 maanden: SMD=-0.27; 95%CI: -0.41; -0.14). Als we ons beperken tot de studies die functioneren hebben gemeten op de WOMAC of de KOOS blijkt dat de gepoolde resultaten niet noemenswaardig veranderen (zie appendix 9.4.2., pag 102-116). Er is alleen direct post-treatment (en op 12 maanden) sprake van matige statistische heterogeniteit. De effectschatting direct post interventie is 6.4 punten (65%CI: 4.5; 8.4) en 3.3 punten (95%CI: 1.6; 4.9) op 6 maanden na de interventie.

Wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben (sensitiviteitsanalyse) blijkt de effectschatting direct post-interventie groot (SMD=-0.54 (95%CI: -0.72; -0.36)) en matig op 6 maanden na de interventie (SMD=-0.30 (95%CI: -0.47; -0.13)).



Test for subgroup differences: Chi² = 10.53, df = 3 (P = 0.01), I² = 71.5%

Risk of bias legend

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

Figuur 11: Forrest plot van alle studies op de uitkomstmaat 'functioneren' knie OA

Conclusie

GRADE. Bij de analyse van alle studies hebben enkele studies een hoog risico op bias, dus er vindt een 'downgrading' plaats op basis van design, behalve op 12 maanden (<25% van de patiënten in een studie met 'high or unclear' RoB). Direct post-interventie is er sprake van een lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) voor een matig effect van oefentherapie wat betreft het functioneren van patiënten met knie OA. Op 3 en 6 maanden is er sprake van matige kwaliteit van bewijs voor een matig effect van oefentherapie. Op 12 maanden is er een matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor inconsistentie) voor een matig effect. Als de analyse wordt beperkt tot studies van voldoende grootte en goede kwaliteit worden de effectschattingen iets groter en stijgt de kwaliteit van bewijs naar matig (direct post-interventie) en hoog op 6 maanden (zie tabel 3, appendix 9.4.1., pag 93-99).

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.4.1. (pag 80-98) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie appendix 9.4.2., pag 104-117.

- Land- versus water-based oefenen. Op vier studies na evalueerden alle studies 'land-based' oefentherapie [Lund 2008, Lim 2010, Wang 2011, Munukka 2016]. De 'water-based' studies presenteerden alleen data direct post interventie en 3 maanden met een effectschatting direct post-interventie van SMD=-0.45 (95%CI: -0.71; -0.19). De effect schattingen voor 'land-based' oefentherapie direct post-interventie wordt iets groter vergeleken met de overall effectschatting: SMD=-0.50 (95%CI: -0.64; -0.36) en de effectschatting op 3 maanden na de interventie veranderd niet. Concluderend, de effectschatting van 'land-based' oefentherapie is iets groter, maar met een lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) vergeleken met de 'water-based' oefentherapie (hoge kwaliteit van bewijs).
- Individueel versus groepsverband oefenen. Van alle studies hebben 23 oefentherapie uitgevoerd in groepsverband, 23 oefenen in individuele oefentherapie, twee oefenen zowel individueel als in groepsverband (worden bij beide analyses meegenomen) [Fransen 2001, Hurley 2007] en bij vier studies is het onduidelijk [Jorge 2015, Christensen 2015, Samut 2015, Worthley 2013] en deze worden bij de analyses van de individuele oefentherapie meegenomen.

Bij oefentherapie in groepsverband is alleen een matige heterogeniteit ($I^2=66%$) direct post interventie. De effectschatting is op alle meetmomenten statistisch significant (behalve 3 maanden na interventie) in het voordeel van oefentherapie. Direct post interventie is er sprake van een matig effect (SMD=-0.37; (95%CI: -0.55; -0.19), en op 6 maanden na de interventie is er een gering effect van oefenen in groepsverband (SMD=-0.28; (95%CI: -0.48; -0.08)). Wanneer alleen de studies (oefentherapie op groepsniveau) worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt de effectschatting direct post-interventie gering (SMD=-0.38 (95%CI: -0.57; -0.19)). Bij individuele oefentherapie direct post interventie en op 12 maanden na de interventie sprake van matige heterogeniteit (respectievelijk $I^2=67%$ en 48%). De effectschattingen zijn op alle meetmomenten behalve op 12 maanden na de interventie statistisch significant in het voordeel van individuele oefentherapie. Direct post interventie is er sprake van een groot effect van individuele oefentherapie (SMD=-0.58; (95%CI: -0.75; -0.40)), op 3 maanden is er een gering effect (SMD=-0.22; 95%CI: -0.40; -0.04)) en op 6 maanden na de interventie is er een matig effect van individuele oefentherapie (SMD=-0.28; (95%CI: -0.43; -0.14)). Wanneer alleen de studies (individuele oefentherapie) worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt de effectschatting direct post-interventie groter (SMD=-0.64 (95%CI: -0.89; -0.38)) en matig op 6 maanden na de interventie (SMD=-0.30 (95%CI: -0.47; -0.13)).

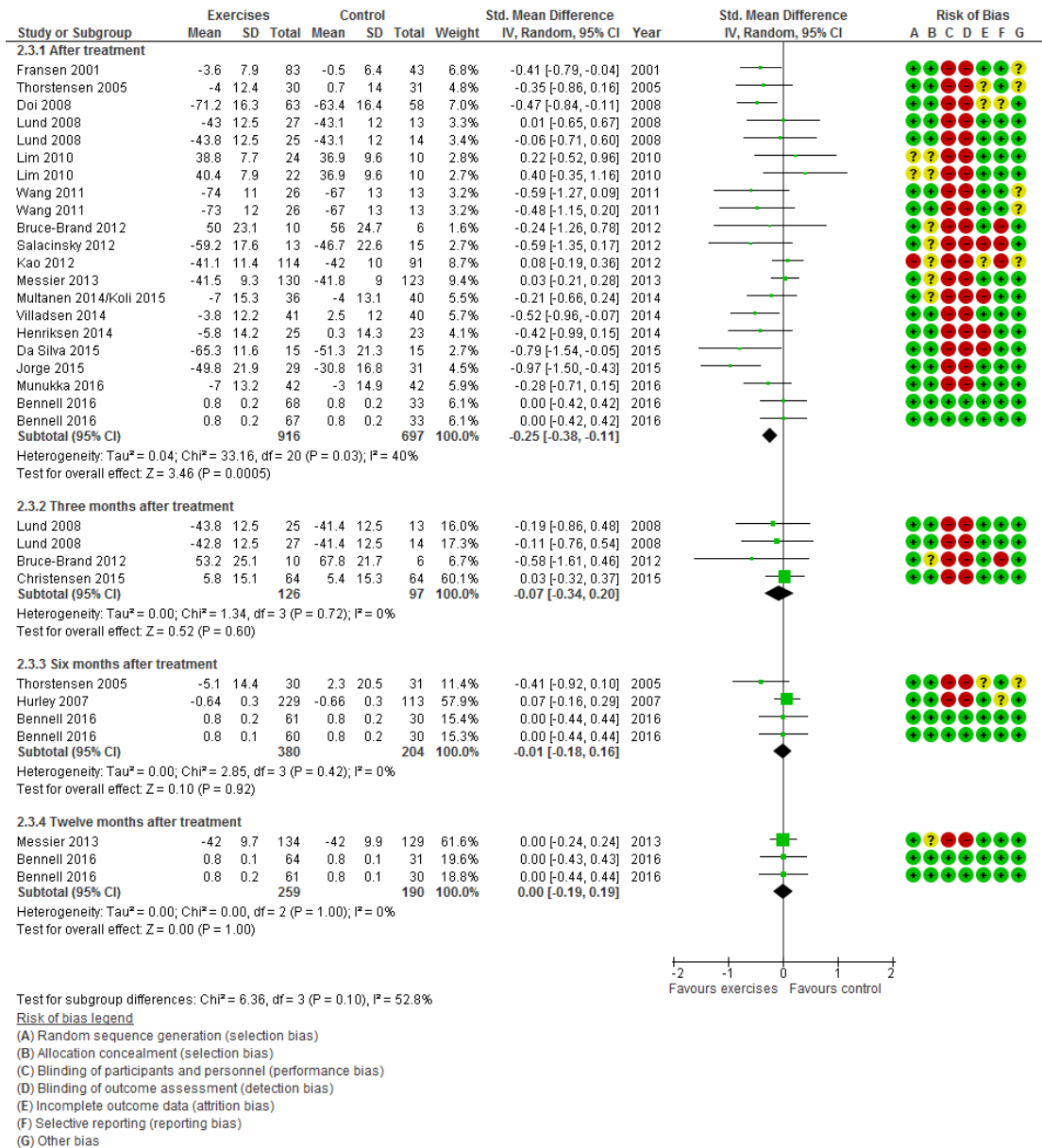
Concluderend: voor zowel oefentherapie in groepsverband als individuele oefentherapie is er direct post-interventie een matig tot groot effect (lage kwaliteit van bewijs, downgrading op design en inconsistentie) dat in de loop van de tijd verminderd naar een gering tot matig effect (hoge kwaliteit). Bij de studies van voldoende grootte en goede kwaliteit wordt direct post-interventie het effect van individuele oefentherapie groter en van oefenen op groepsniveau kleiner (respectievelijk matige (downgrading voor

inconsistentie) en hoge kwaliteit van bewijs). Op 6 maanden na de interventie is er hoge kwaliteit van bewijs voor een gering effect van zowel oefenen in groepsverband als individuele oefentherapie.

- Duur van de interventie. Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 2–52; waarbij zes studies een interventie langer dan 12 weken hadden [Munukka 2016, Messier 2004, 2013, Abbott 2013, Topp 2002, Christensen 2015]. Slechts 1 a 2 studies per meetmoment evalueren langdurige oefentherapie dus presenteren we alleen de analyses van kortdurende oefentherapie. Alleen direct post-interventie is er sprake van heterogeniteit ($I^2=67%$). Op alle meetmomenten wordt een matig tot groot, statistisch significant effect van kortdurende oefentherapie gevonden. Direct post interventie is er sprake van een groot effect van kortdurende oefentherapie (SMD=-0.51; (95%CI: -0.65; -0.38)), en op 6 maanden na de interventie is er een gering effect (SMD=-0.28; (95%CI: -0.42; -0.14)) matige tot hoge kwaliteit van bewijs voor een matig effect (zie appendix). Wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt de effectschatting direct post-interventie niet te veranderen en op 6 maanden na de interventie wordt de effectschatting iets groter (SMD=-0.31 (95%CI: -0.50; -0.13)). Concluderend, de effectschatting voor kortdurende oefentherapie is groter (lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie)) vergeleken met de overall effectschattingen. Op 6 maanden is er een gering effect (matige kwaliteit, downgrading voor design) voor kortdurende oefentherapie. Bij de studies van voldoende grootte en goede kwaliteit wordt direct post-interventie alleen de kwaliteit van het bewijs groter (matige kwaliteit; downgrading voor inconsistentie). Op 6 maanden is de kwaliteit van bewijs voor kortdurende oefentherapie hoog.
- Ernst van de artrose. Van alle de studies includeerde 10 studies patiënten op basis van alleen klinische criteria [v Baar 1998, Thomas 2002, Topp 2002, Keefe 2004, Hay 2006, Hurley 2007, Lund 2008, Yip 2007, Abbott 2013, da Silva 2015] en in 1 studie zijn patiënten geïnccludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Villadsen 2014]. De subgroep met alleen klinische criteria laat een gering, maar statistisch significant effect zien van oefentherapie (SMD= -0.19; 95%CI: -0.35; -0.03). De enige studie met patiënten op de wachtlijst laat geen duidelijk effect van oefentherapie zien direct post interventie (SMD=-0.29; 95%CI: -0.72; 0.15). Concluderend: er is een gering effect van oefentherapie (matige kwaliteit van bewijs, downgrading voor design) bij patiënten met alleen een klinische diagnose. Bij patiënten op de wachtlijst wordt geen effect van oefentherapie gevonden (lage kwaliteit van bewijs; downgrading voor inconsistentie en imprecisie).
- Mate van supervisie. In 33 studies was er sprake van supervisie van alle sessies gedurende de interventie, in 13 studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie en in twee is het onduidelijk [Lim 2008, Worthley 2013]. Alleen direct post-interventie is er sprake van heterogeniteit. Alle effectschattingen blijken statistisch significant voordeel van oefentherapie (zowel niet volledige als volledige supervisie) met direct post-interventie een SMD=-0.50 (95%CI: -0.66; -0.35) voor volledige supervisie en SMD=-0.42 (95%CI: -0.68; -0.17) voor niet-volledige supervisie. Op 6 maanden reduceren de effectschattingen naar gering effect (SMD=-0.26 (95%CI: -0.45; -0.07) voor volledige supervisie en SMD=-0.29 (95%CI: -0.49; -0.09) voor niet-volledige supervisie). Concluderend: er is een lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) van effectiviteit van oefentherapie ongeacht de mate van supervisie direct post-interventie. De resultaten op 6 maanden geven aan dat er matige (downgrading voor design, alleen bij niet-volledige supervisie) tot hoge kwaliteit van bewijs is voor een gering effect van oefentherapie, ongeacht de mate van supervisie.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is slechts in 21 studies gemeten. In 10 studies is daarvoor de KOOS gebruikt, in negen studies de SF-36 [Fransen 2001, Foley (no data) 2003, Doi 2008, Bennel 2010, Lim 2010, Bruce-Brand 2012, da Silva 2015, Messier 2013, Jorge 2015] en in drie studies een ander meetinstrument [Hurley 2007, Kao 2012, Bennel 2016]. Voor de SF-36 hebben we, indien aangegeven, de data van de physical functioning subscale gebruikt voor de analyse.



Figuur 12: Forrest plot van alle studie die 'kwaliteit van leven' hebben gemeten bij knie OA

Er bleek op geen enkel meetmoment sprake van statistische heterogeniteit (zie figuur 12). De gepoolde effectschatting blijkt alleen direct post interventie een gering, maar statistisch significant resultaat te laten zien in het voordeel van oefentherapie (SMD=-0.25; 95%CI: -0.38; -0.11). Op alle andere meetmomenten wordt er geen effect van oefentherapie op kwaliteit van leven gevonden (op 6 maanden vinden we SMD=-0.01; 95%CI: -0.18; 0.16).

Als we ons beperken tot de studies die kwaliteit van leven hebben gemeten op de KOOS of de SF-36 (zie tabel 1, appendix 9.4.1., pag 79-87) veranderen de resultaten niet substantieel. Er is geen sprake van heterogeniteit bij de studies met de KOOS, maar grote heterogeniteit (I²=74%) bij de studies met de SF-36. Direct post interventie is de effectschatting op de KOOS statistisch significant (MD=4.5; 95%CI: 2.2; 6.8) maar op de SF-36 (net) niet (MD=3.8; 95%CI: -0.07; 7.7). Op 6 maanden is maar 1 studie die uitkomsten op de KOOS presenteert en geen enkele studie op de SF-36.

Wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt de effectschatting direct post-interventie gering, maar wel statistisch significant

in het voordeel van oefentherapie (SMD=-0.32 (95%CI: -0.51; -0.12)) en afwezig op 6 maanden na de interventie (SMD=0.04 (95%CI: -0.14; 0.23)). Er is geen sprake van heterogeniteit op alle meetmomenten.

Conclusie

GRADE. Tien van de 21 geïncludeerde studies hebben een hoog of unclear risico op bias. Dit betekent dat 'downgrading' op basis van design vooral plaatsvindt direct post interventie en op 12 maanden na de interventie. Direct post-interventie is er sprake van matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor design) voor een gering effect van oefentherapie wat betreft kwaliteit van leven van patiënten met knie OA (SMD = -0.25 (95%CI: -0.38; 0.11) of 4.5 punten op de KOOS (95%CI: 2.2; 6.8)). Op 6 maanden is er sprake van matige kwaliteit van bewijs voor geen effect van oefentherapie. Als de analyse wordt beperkt tot studies van voldoende grootte en goede kwaliteit veranderen de effectschattingen niet en stijgt de kwaliteit van bewijs naar hoog zowel direct post-interventie als op 6 maanden (zie tabel 3, appendix 9.4.1., pag 93-99).

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.4.1. (pag 80-98) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.4.2., pag 118-128.

- Land versus water based oefenen. Vier studies evalueerden 'water-based' oefentherapie [Lund 2008, Lim 2010, Wang 2011, Munikka 2016]. De analyses van 'land-based' oefentherapie leveren vergelijkbare effectschattingen op met de overall effectschattingen (SMD=-0.26 (95%CI: -0.42; -0.11) direct post interventie en SMD=-0.01 (95%CI: -0.18; 0.16) op 6 maanden na de interventie). De effectschatting van waterbased oefentherapie is niet statistisch significant direct post-interventie (SMD=-0.12; 95%CI: -0.46; 0.22). Concluderend, de effectiviteit van 'land-based' oefentherapie is vergelijkbaar (lage kwaliteit van bewijs; downgrading voor design en inconsistentie, direct post interventie) met de overall effectiviteit.
- Individueel versus groepsverband oefenen. Elf studies hebben oefentherapie uitgevoerd in groepsverband, vier studies individuele oefentherapie [Doi 2008, Bruce-Brand 2012, Messier 2013, Bennel 2016], 2 studies voeren oefentherapie uit zowel individueel als in groepsverband [Fransen 2001, Hurley 2007] en bij twee studies is het onduidelijk [Christensen 2015, Jorge 2015].

Wat betreft oefentherapie in groepsverband vinden we effectschattingen die vrij vergelijkbaar zijn met de overall effectschattingen, maar deze zijn vooral van toepassing direct post interventie (SMD=-0.25; 95%CI: -0.40; -0.10) en op 3 maanden (SMD=-0.15; 95%CI: -0.61; 0.32). Direct post-interventie liet individuele oefentherapie geen effect voor oefentherapie zien (SMD=-0.11; 95%CI: -0.32; 0.11). Concluderend: de effectiviteit van oefentherapie in groepsverband is vergelijkbaar met de overall effectiviteit en geldt direct post-interventie (matige kwaliteit van bewijs, downgrading voor design). Op lange termijn zijn er weinig studies in elke subgroep en wordt er geen effect voor oefentherapie gevonden (lage tot matige kwaliteit van bewijs).

- Duur van de interventie. Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 6–52 weken; drie studies evalueerden een interventie langer dan 12 weken [Munukka 2016, Messier 2013, Christensen 2015]. De analyses van kortdurende oefentherapie leveren vergelijkbare effectschattingen op met de overall effectschattingen (SMD=-0.27; 95%CI: -0.43; -0.12). Concluderend, de effectiviteit van oefentherapie (matige kwaliteit van bewijs, downgrading voor design) voor kwaliteit van leven betreft voornamelijk kortdurende oefentherapie.
- Ernst van de artrose. Drie studies includeerden patiënten op basis van alleen klinische criteria [Hurley 2007, Lund 2008, da Silva 2015], en in 1 studie zijn patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Villadsen 2014]. De subgroep alleen klinische criteria is te klein per meetmoment om duidelijke conclusies te trekken. De enige studie met patiënten op de wachtlijst laat een groot en statistisch significant effect van oefentherapie zien direct post interventie (SMD=-0.52 (95%CI: -0.96; -0.07) of MD=6.3 punten op de KOOS (95%CI: 1; 11.6)). Concluderend, oefentherapie is effectief (lage kwaliteit, downgrading voor inconsistentie en imprecisie) wat betreft de kwaliteit van leven voor patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe knie.

- *Mate van supervisie.* In 14 studies was er sprake van supervisie van alle sessies gedurende de interventie en in vijf studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie uitgevoerd [Doi 2008, Bruce-Brand 2012, Messier 2013, Christensen 2015, Bennell 2016]. Direct post-interventie blijkt er een gering, maar statistisch significant effect in het voordeel van oefentherapie met een volledige supervisie (SMD=-0.30; 95%CI: -0.48; -0.13) in tegenstelling tot oefentherapie met een niet-volledige supervisie (SMD=-0.11; 95%CI: -0.32; 0.11). Op 6 maanden na de interventie is er voor beide subgroepen geen effect voor oefentherapie maar dit betreft 1 a 2 studies. Concluderend: er is een matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor design) voor effectiviteit van oefentherapie met een volledige supervisie direct post-interventie en voor geen effect voor een niet-volledige supervisie. De resultaten op 6 maanden geven aan dat er matige tot lage kwaliteit van geen effect (downgrading voor inconsistentie voor volledige supervisie en voor inconsistentie en imprecisie voor niet-volledige supervisie).

Pijn

Alle studies hebben pijn gemeten; 42 studies presenteerde data direct na de interventie, en slechts een enkele studie presenteerden lange termijn resultaten (6 tot 12 maanden na de interventie). In totaal presenteerden 31 studies pijn middels de WOMAC/KOOS, 10 studies op de VAS en zeven studies presenteerde de pijn middels een variatie aan meetinstrumenten [da Silva 2015, Kao, Keefe 2004, Peloquin 1999, Ettinger 1997, Schilke 1996, Kovar 1992]. Er waren 17 studies van voldoende kwaliteit en grootte.

Wanneer alle studies worden gepoold (zie figuur 13) bleek een matige statistische heterogeniteit direct post-interventie en 12 maanden na de interventie ($I^2 = 69\%$ en 56% respectievelijk). De gepoolde effectschatting over alle studies is op alle meetmomenten statistisch significant in het voordeel van oefentherapie (zie figuur 13). Direct na de behandeling is er sprake van een groot effect (SMD=-0.50; 95%CI: -0.63; -0.37); welke iets afneemt maar vrij constant blijft op 6 tot 12 maanden na de interventie (op 6 maanden: SMD=-0.26; 95%CI: -0.40; -0.12 en 12 maanden na de interventie: SMD=-0.27; 95%CI: -0.46; -0.08).

De WOMAC en de KOOS zijn vergelijkbare schalen zijn (0-100 pt) en de VAS wordt ook op een 0-100 schaal gepresenteerd. Als we ons beperken tot de studies die pijn hebben gemeten op de WOMAC/KOOS of de VAS blijkt dat de gepoolde resultaten niet noemenswaardig veranderen (zie forrest plots, appendix 9.4.2., pag 130-142).

Er is sprake van heterogeniteit direct post-interventie en op 3 maanden na de interventie. De effectschatting varieert van 3.2 punten (65%CI: 2.3; 4) direct post-interventie tot 1.1 punt (95%CI: 0.4; 1.8) op 6 maanden na de interventie. Alleen op 12 maanden na de interventie is de effectschatting niet meer statistisch significant en erg klein (MD=0.39; 95%CI: -0.15; 0.92).

Wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt er geen heterogeniteit meer aanwezig, behalve 12 maanden na de interventie. Direct post-interventie vinden we een groot effect (SMD=-0.55; 95%CI: -0.68; -0.41) in het voordeel van oefentherapie, op 6 maanden is het gereduceerd naar een gering effect (SMD=-0.21 (95%CI: -0.38; -0.04)).

Conclusie

GRADE. Post interventie is er sprake van lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) voor een groot effect van oefentherapie wat betreft pijn van patiënten met knie OA. Op 6 maanden is er een matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor design) voor een gering effect van oefentherapie. Ook op 12 maanden is er matige kwaliteit van bewijs (downgrading voor design) voor een matig effect van oefentherapie. Als de analyse wordt beperkt tot studies van voldoende grootte en goede kwaliteit wordt de effectschatting direct post-interventie iets groter (op 6 maanden iets kleiner) en stijgt de kwaliteit van bewijs naar hoog zowel direct post-interventie als op 6 maanden (zie tabel 3, appendix 9.4.1., pag 93-99).

Subgroepen

Voor de tabellen, zie appendix 9.4.1. (pag 80-98) en voor de forrest plots van de subgroep analyses zie de appendix 9.4.2., pag 129-141.

- Land- versus water-based oefenen. Vier studies evalueerden 'water-based' oefentherapie [Lund 2008, Lim 2010, Wang 2011, Munukka 2016]. De effectschattingen direct post interventie en 3 maanden na interventie met alleen studies met 'land-based' oefentherapie worden iets groter (SMD=-0.51 (95%CI: -0.65; -0.37) en SMD=-0.23 (95%CI: -0.37; -0.08) respectievelijk) dan de overall effectschatting. De effectschatting direct post-interventie van water-based oefentherapie is matig en statistisch significant (SMD=-0.39; 95%CI: -0.65; -0.13). Concluderend, de effectiviteit van 'land-based' oefentherapie is vergelijkbaar met de overall effectiviteit. Voor water-based oefentherapie is matige kwaliteit van bewijs voor een gering effect (downgrading voor imprecisie)
- Individueel versus groepsverband oefenen. In totaal hebben 22 studies oefentherapie in groepsverband geëvalueerd, 21 evalueren individuele oefentherapie, twee oefenen zowel individueel als in groepsverband (worden bij beide analyses meegenomen) [Fransen 2001, Hurley 2007] en bij vier studies is het onduidelijk [Jorge 2015, Samut 2015, Worthley 2013, Christensen 2015] en deze worden bij de analyses van de individuele oefentherapie meegenomen.

De studies met oefentherapie in groepsverband laten heterogeniteit zien direct post interventie en op 6 maanden na de interventie. De effectschatting is op alle meetmomenten behalve 3 maanden na de interventie statistisch significant laat een matig effect zien van oefentherapie; direct post-interventie: SMD=-0.37 (95%CI: -0.54; -0.20) en op 6 maanden: SMD=-0.41 (95%CI: -0.78; -0.03). Wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt de effectschatting direct post-interventie groter (SMD=-0.42 (95%CI: -0.61; -0.23)) en matig op 6 maanden na de interventie (SMD=-0.29 (95%CI: -0.51; -0.06)).

De effectschattingen van individuele oefentherapie laten vergelijkbare effectschattingen zien. Alleen is de effectschatting direct post interventie groot (SMD=-0.61 (95%CI: -0.80; -0.43)). Op 6 maanden vinden we een gering effect (SMD=-0.23 (95%CI: -0.38; -0.09)). Wanneer alleen de studies (individuele oefentherapie) worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben blijkt de effectschatting direct post-interventie groter (SMD=-0.64 (95%CI: -0.81; -0.46)) en gering op 6 maanden na de interventie (SMD=-0.21 (95%CI: -0.38; -0.04)).

Concluderend: post interventie en op 6 maanden zijn zowel individuele oefentherapie als oefentherapie in groepsverband effectief (lage tot matige kwaliteit van bewijs: downgrading voor design (en inconsistentie alleen direct post-interventie)). Bij de studies van voldoende grootte en goede kwaliteit wordt direct post-interventie het effect van zowel individuele oefentherapie als oefentherapie in groepsverband groter (beide hoge kwaliteit van bewijs). De effectschattingen op 6 maanden zijn vergelijkbaar en voor individuele oefentherapie van hoge kwaliteit van bewijs en vanwege slechts 1 studie voor oefenen in groepsverband van lage kwaliteit (downgrading voor inconsistentie en imprecisie).
- Duur van de interventie. Alle studies evalueren oefentherapie met een duur van 2–52; waarbij zes studies een interventie langer dan 12 weken hadden [Munukka 2016, Messier 2004, 2013, Topp 2002, Abbott 2013, Christensen 2015]. Slechts 1 a 2 studies per meetmoment evalueren langdurige oefentherapie dus presenteren we alleen de analyses van kortdurende oefentherapie. Kortdurende oefentherapie levert een iets grotere effectschattingen op vergeleken met de overall effectschattingen; direct post interventie wordt de effectschatting groot (SMD=-0.53; 95%CI -0.67; -0.38) welke afneemt en op alle andere meetmomenten varieert tussen SMD=-0.27 tot -0.38 met een laag tot matige kwaliteit van bewijs. Wanneer alleen de studies worden gepoold die voldoende groot zijn (>25 patiënten in de kleinste studiegroep) en een laag RoB hebben zijn de effectschatting vergelijkbaar (direct post-interventie: SMD=-0.57 (95%CI: -0.71; -0.43), op 6 maanden: SMD=-0.23 (95%CI: -0.41; -0.05)). Concluderend, de effectiviteit van oefentherapie voor pijn betreft voornamelijk kortdurende oefentherapie (lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) direct post-interventie en matige kwaliteit (downgrading voor design) op 6 maanden). Bij de studies van voldoende grootte en goede kwaliteit wordt direct post-interventie het effect groter (hoge kwaliteit van bewijs).

- *Ernst van de artrose.* Tien studies includeerden patiënten op basis van alleen klinische criteria, en in 1 studie zijn patiënten geïncludeerd die op de wachtlijst stonden voor een nieuwe knie [Villadsen 2014]. De subgroep alleen klinische criteria laat direct post-interventie een matig en statistisch significant effect zien in het voordeel van oefentherapie van SMD=-0.44 (95%CI: -0.60; -0.28), en op 6 maanden een gering effect (SMD=-0.25 (95%CI: -0.46; -0.04)). De enige studie met patiënten op de wachtlijst laat geen statistisch significant effect van oefentherapie op pijn direct post interventie zien (SMD=-0.21 (95%CI: -0.65; 0.22) of MD=2.2 punten op de KOOS (95%CI: -2.2; 6.6)). Concluderend, de effectiviteit van oefentherapie voor pijn betreft voornamelijk patiënten met knie OA ongeacht de ernst (matige kwaliteit van bewijs direct post-interventie (downgrading voor design) en op 6 maanden een hoge kwaliteit van bewijs).
- *Mate van supervisie.* In 33 studies was er sprake van supervisie van alle sessies gedurende de interventie, in 13 studies werden enkele sessies oefentherapie onder supervisie uitgevoerd en in twee is het onduidelijk [Lim 2008, Worthley 2013]. Nagenoeg alle effectschattingen blijken statistisch significant voordeel van oefentherapie (zowel niet volledige als volledige supervisie) met direct post-interventie een SMD=-0.51 (95%CI: -0.68; -0.34) voor volledige supervisie en SMD=-0.48 (95%CI: -0.70; -0.25) voor niet-volledige supervisie. Op 6 maanden reduceren de effectschattingen naar matig effect (SMD=-0.38 (95%CI: -0.64; -0.12) voor volledige supervisie en geen effect (SMD=-0.17 (95%CI: -0.37; 0.03)) voor niet-volledige supervisie). Concluderend: er is een lage kwaliteit van bewijs (downgrading voor design en inconsistentie) van effectiviteit van oefentherapie ongeacht de mate van supervisie direct post-interventie. De resultaten op 6 maanden geven aan dat er matige (downgrading voor design, alleen bij niet-volledige supervisie) tot hoge kwaliteit van bewijs is voor een gering effect van oefentherapie met volledige supervisie.

3.1.3.2. Belangrijke uitkomstmaten

Medicatie vermindering

In twee studies is medicatie gebruik gemeten als secundaire uitkomstmaat [Hay 2006, Jorge 2015]. In 1 studie bleek het medicatiegebruik lager in de oefentherapiegroep vergeleken met de controlegroep (MD=4.4; 95%CI: -0.06 tot 8.9) [Jorge 2015]. In een andere studie meldt een (significante) reductie in pijn medicatie in de oefentherapie groep van 15% NSAIDs (95%CI: 2 tot 28) en 16% (95%CI: 3 tot 29) van andere simpele pijnstillers [Hay 2006].

Compliantie.

In de Cochrane reviews wordt geen melding gemaakt van compliantie van patiënten aan de oefentherapeutische interventie. In de 16 nieuwe studies meldden vijf studies de mate van compliantie [Messier 2013, Worthley 2013, Bennel 2016, Jorge 2015, Multanen 2014]. De compliantie varieerde tussen 66-90%.

Bijwerkingen

Slechts enkele studies meldden dat bijwerkingen werden gemeten. Uit de Cochrane reviews blijken twee studies bij- en nawerkingen te rapporteren [Lim 2010 '10, Wang 2011], en van de nieuwe studies geven vier studies aan deze te meten [Villadsen 2014, Multanen 2014, Bennel 2016, Jorge 2015]. In 1 studie zijn geen bijwerkingen gevonden [Villadsen 2014], in de andere studies zijn 1 a 2 patiënten uitgevallen, veelal vanwege bijkomende en tijdelijke verergering van de pijn.

Uitstel van operatie

In twee studies is geëvalueerd hoeveel mensen gedurende het onderzoek in aanmerking kwamen voor een nieuwe knie [Christensen 2015, Bennel 2016]. In de beide studies was de follow-up 12 maanden en bleek 0%-1.5% van de patiënten in de oefentherapie groep een nieuwe knie te krijgen vergeleken met 1.6%-3.1% van de patiënten in de controle groep. Deze verschillen zijn in het voordeel van de oefentherapie, maar zijn niet klinisch relevant mogelijk vanwege de relatieve korte follow-up.

4. Resultaten onderzoeksvraag 2; richtlijnen

4.1. Zoekresultaten richtlijnen

In het totaal zijn er 27 richtlijnen gevonden (zie bijlage 9.5, pagina 143-155). Er zijn drie richtlijnen bedoelt voor alle patiënten met artrose; 19 richtlijnen zijn (o.a.) bedoelt voor patiënten met knie OA en 14 (o.a.) voor patiënten met heup OA.

Uit sommige landen zijn meerdere richtlijnen afkomstig: vijf uit de USA, vijf uit Canada, vier uit Engeland, vier uit Nederland en verder uit Turkije, Maleisië, Australië en Singapore. Verder zijn drie Europese richtlijnen (EULAR) gevonden, twee uit 2005 (elk voor heup en knie apart) en een uit 2013 (heup en knie samen), waarbij het vermoeden is dat die uit 2013 een update is van die uit 2005. Verder zijn er nog twee andere Internationale richtlijnen gevonden waarbij ook lijkt alsof die uit 2014 een update is van die uit 2009. Hetzelfde geldt mogelijk voor enkele Canadese richtlijnen; het lijkt alsof het Philadelphia Panel is overgegaan in het Ottawa Panel

Er zijn ook vier Nederlandse richtlijnen opgenomen: twee uit 2007 van de orthopeden en de oefentherapeuten; een uit 2010 van de fysiotherapeuten, maar deze wordt op dit moment ge-update en een van de huisartsen uit 2016.

4.2. Aanbevelingen richtlijnen

Alle richtlijnen op 1 na adviseren oefentherapie voor patiënten met heup en/of knie artrose. Al deze richtlijnen baseren zich op (uitgebreide) referenties, waarbij de Cochrane reviews (eerdere versies) de meest gebruikte referenties zijn. De enige richtlijn die geen duidelijke aanbeveling doet is de richtlijn van de American Geriatric Society, die is bedoelt voor alle mensen ouder dan 65 jaar met OA.

Het advies van de Nederlandse huisartsen in hun zeer recent ge-update richtlijn luidt:

- Adviseer patiënten regelmatige en voldoende intensieve lichaamsbeweging (bijvoorbeeld ten minste een half uur matig intensief bewegen per dag) ter vermindering van pijn en verbetering van het functioneren. Deze lichaamsbeweging dient te bestaan uit een combinatie van oefeningen gericht op mobiliteit, spierkracht en uithoudingsvermogen.
- Bespreek met de patiënt de wijze waarop een oefenprogramma kan worden gestart (individueel of onder begeleiding). Dit hangt onder andere af van de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Zie voor een voorbeeld van een oefenprogramma www.thuisarts.nl.
- Bespreek met de patiënt de mogelijkheid van het starten van een oefenprogramma onder begeleiding van een fysiotherapeut bij onvoldoende effect van het advies om voldoende lichaamsbeweging te verkrijgen.

5. Resultaten onderzoeksvraag 3; lopende studies

Er zijn bij de zoekactie naar studies bij onderzoeksvraag 1 en een specifieke zoekactie in de verschillende trial registers nog 2 protocollen van gerandomiseerde studies bij patiënten met heup artrose gevonden en 7 protocollen van gerandomiseerde studies bij patiënten met knie artrose die voldaan aan onze selectiecriteria (zie bijlage 9.6, pag 156-158). Hierbij zijn geen Nederlandse studies, slechts 3 studies hebben een follow-up periode, de rest presenteert alleen data direct post-interventie, en twee van deze studies hebben (tijd tot) een nieuwe heup/knie als uitkomstmaat (waarvan in een studie met een follow-up van 12 maanden, de andere met een follow-up van 5 jaar) en 1 studie geeft aan responders te meten als uitkomstmaat.

6. Discussie

6.1. Belangrijkste bevindingen

6.1.1. Risk of bias

In het totaal zijn er 15 studies gevonden met patiënten met heup OA en 52 met patiënten met knie OA. De studies met patiënten met heup OA hadden over het algemeen een hoge methodologische kwaliteit, bij de studies met patiënten met knie OA waren er 22 met een lage of onduidelijke methodologische kwaliteit. In verreweg de meeste studies kon de patiënt niet worden geblindeerd, en daarmee ook niet de uitkomstmeting. Aangezien het allemaal pragmatische studies betrof waarbij de patiënt toestemming geeft om gerandomiseerd te worden tussen twee bekende behandelstrategieën, gaan we er van uit dat patiënten met een grote voorkeur voor een van beide behandelingen zich niet laten randomiseren, dus dat in de studies met name patiënten zijn geïncludeerd die geen duidelijke voorkeur voor een van de behandelstrategieën hadden. Daarmee is het risico op vertekening van de resultaten gering of mogelijk afwezig. We gaan er dan ook vanuit dat door het gebrek aan blinderen van de patiënt de resultaten niet (erg) zijn beïnvloedt.

6.1.2. Heup OA

De 15 studies met patiënten met heup OA laten duidelijk een positief resultaat zien van oefentherapie zowel direct na de behandeling als op 6 maanden na de behandeling wat betreft pijn, functie en responders (patiënten die aangaven baat te hebben bij de behandeling). Deze effecten waren klinisch relevant; we vonden matige tot grote effecten en deze waren van matige tot hoge kwaliteit van bewijs. Alleen wat betreft kwaliteit van leven kon over het algemeen geen effecten van oefentherapie worden vastgesteld. Slechts bij een enkele studie is geëvalueerd in welke mate patiënten een nieuwe heup kregen. Veelal was de follow-up tekort om hier duidelijke conclusies uit te trekken, maar het lijkt erop dat operaties door oefentherapie worden uitgesteld.

Subgroepen

Subgroep analyses laten zien dat het niet uitmaakt of de oefentherapie 'water-based' of 'land-based' is, maar van de laatste groep zijn wel (veel) meer studies gevonden. Ook blijkt er weinig verschil in effectiviteit van oefenen in groepsverband of individueel. Alle geïncludeerde studies hadden een behandelduur van 8 tot 12 weken wat betekent dat we alleen een uitspraak kunnen doen over de effectiviteit van kortdurende oefentherapie bij patiënten met heup OA. Wat betreft de subgroepen qua ernst van de artrose lijkt het erop dat mensen die op de wachtlijst staan voor een nieuwe heup zeer duidelijk baat hebben bij oefentherapie, de behandel-effecten waren in deze (vrij kleine) subgroep groter dan het overall effect, en zelfs op kwaliteit van leven werd een significante verbetering bij deze groep patiënten gezien. Wat betreft functioneren, pijn en kwaliteit van leven vinden we weinig verschil in effect tussen volledige versus niet-volledige supervisie. Voor alle subgroepen geldt dat het een indirecte vergelijking betreft en geen directe vergelijking. De meeste subgroep analyses resulteerde over het algemeen in kleine aantallen studies waardoor de spreidingsintervallen groot zijn en de conclusie minder robuust.

6.1.3. Knie OA

De 52 studies met patiënten met knie OA laten duidelijk een positief resultaat zien van oefentherapie zowel direct na de behandeling als op 6 maanden na de behandeling wat betreft pijn, functie en responders (patiënten die aangaven baat te hebben bij de behandeling). Deze effecten waren klinisch relevante en lieten geringe tot grote effecten zien, variërend van lage tot hoge kwaliteit van bewijs. Alleen wat betreft kwaliteit van leven konden we alleen direct post-interventie effectiviteit van oefentherapie vaststellen, maar kon 6 maanden na de interventie over het algemeen geen effecten van oefentherapie worden vastgesteld. Direct post-interventie is de kwaliteit van bewijs veelal laag, maar over het algemeen kan men stellen dat de effecten van oefentherapie tot 6 maanden post interventie goed beklijven met een matig tot hoge kwaliteit van bewijs.

Subgroepen

Subgroep analyses laat zien dat het niet uitmaakt of de oefentherapie ‘water-based’ of ‘land-based’ is, maar van de laatste groep zijn wel veel meer studies gevonden. Wel blijkt er verschil tussen oefenen in groepsverband of individueel, waarbij het individueel oefenen veelal hogere effectschattingen laat zien. Een minderheid van de geïncludeerde studies hadden een behandelduur langer dan 12 weken. Het lijkt er op dat een langere behandelduur geen duidelijk hogere effectschattingen geeft, waarbij men kan aannemen dat een behandelduur van 8-12 voldoende is voor de bereikte effecten. Wat betreft de subgroepen qua ernst van de artrose lijkt het erop dat mensen met alleen een klinische diagnose (minder ernstige patiënten) ook baat hebben bij oefentherapie. Helaas was er maar 1 studie met mensen op de wachtlijst voor een nieuwe knie, maar de behandelresultaten waren in deze (vrij kleine) subgroep veelal groter dan het overall effect, en zelfs op kwaliteit van leven werd een significante verbetering bij deze groep patiënten gezien. Wat betreft functioneren, pijn en kwaliteit van leven vinden we weinig verschil in effect tussen volledige en niet-volledige supervisie, al lijkt er een tendens dat volledige supervisie een iets hogere effectschatting heeft dan niet-volledige supervisie. Voor alle subgroepen geldt dat het een indirecte vergelijking betreft en geen directe vergelijking.

Aangezien er voor met name pijn en functie erg veel studies in de meta-analyse konden worden opgenomen hebben we een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarin alleen studies met een laag risico op bias (goede kwaliteit) en voldoende grootte (meer dan 25 patiënten in de kleinste studiegroep) zijn meegenomen. Wat opvalt is dat de effectschatting in deze selectie van studies veelal iets groter is dan wanneer alle studies zijn meegenomen. Zowel de bevindingen in de subgroepen als de sensitiviteitsanalyse laten zien dat de effectiviteit van oefentherapie bij patiënten met knie artrose vrij robuust is en eerder groter dan kleiner wordt in de studies van goede kwaliteit.

6.2. Richtlijnen en lopende studies

Nagenoeg alle richtlijnen (25 van de 26) zijn unaniem in hun advies tot oefentherapie. Men baseert zich op een brede groep van literatuur referenties, waarbij veelal de Cochrane reviews (de eerdere versies) onderdeel uitmaken van de onderbouwing. In Nederland zijn drie richtlijnen verschenen, waarvan die van de huisartsen het meest recent is (2016). De huisartsen zien nadrukkelijk dat oefenen nuttig is per vermindering van pijn en verbetering van functie. Tevens zien zij bij de begeleiding van patiënten een rol weggelegd voor de fysiotherapeut, met name bij mensen die moeite hebben om tot voldoende lichaamsbeweging te komen.

In het totaal zijn nog 9 protocollen gevonden van lopende studies passend bij de PICOT van dit rapport. De verwachting is dat deze studies geen fundamentele wijziging gaan geven van de gevonden resultaten bij onderzoeksvraag 1.

6.3. Bespreking

We vonden geen effect van oefentherapie op kwaliteit van leven als uitkomstmaat. Kwaliteit van leven is in een minderheid van de studies geëvalueerd en was veelal geen primaire uitkomstmaat. Dit komt mogelijk omdat kwaliteit van leven geen responsieve uitkomstmaat is (dat wil zeggen dat het niet goed is in het meten van verandering). Daarnaast is veelal de power analyse van de studies ook berekend op basis van de uitkomstmaat pijn of functie.

Wat bij de studies naar knie OA opvalt is dat doordat er veel studies zijn geïncludeerd met een lage kwaliteit en lage power (kleine sample sizes) dat hierdoor de heterogeniteit met name direct post interventie groot is. Hierdoor levert de effectschatting veelal een lage kwaliteit van bewijs op doordat er is downgrading op design (lage kwaliteit studies) en inconsistentie (heterogeniteit). De betekenis van een lage kwaliteit van bewijs is dat men de kans groot acht dat de resultaten kunnen veranderen als er meer studies worden uitgevoerd. Dit lijkt bij deze hoeveelheid studies die al in de meta-analyse zijn opgenomen een onjuiste betekenis; namelijk de kans dat door (nog) meer studies uit te voeren daarmee de kwaliteit van bewijs zal toenemen is gering. De effectschattingen op 6 maanden zijn daarentegen veelal van een hogere kwaliteit van bewijs doordat met name de grotere en studies met een betere kwaliteit lange termijn data presenteerden.

Wat ook opvalt is dat bij de sensitiviteits analyse met alleen de grotere en betere studies, de effectschatting eerder groter wordt dan kleiner. Dit is vrij uniek omdat men er meestal vanuit gaat dat de slechtere en kleinere studies een groter effect laten zien welke is ontstaan door de verschillende soorten bias (vertekening) waar deze studies last van hebben.

6.4. Sterkte-zwakte analyse

De kracht van dit onderzoek is dat het een totaal weergave geeft van alle wetenschappelijke bewijs van oefentherapie (gesuperviseerde oefentherapie) vergeleken met een controlegroep waarin geen interventie werd gegeven (of huisarts zorg, educatie etc.). Dit project is uitgevoerd geheel volgens de internationale standaarden zoals ontwikkeld (en regelmatig bijgesteld) door de Cochrane Collaboration. Dit betekent dat de uitkomsten van dit project valide zijn. Onze resultaten sluiten aan bij de conclusies van andere vergelijkbare projecten. Het feit dat eigenlijk alle richtlijnen (zowel oude als recentere) allemaal komen tot een advies om te oefenen ondersteunt onze bevindingen.

Een mogelijke tekortkoming is dat we geen vergelijkingen hebben kunnen maken tussen verschillende vormen of doseringen oefentherapie, het nut van booster sessies, en de vergelijking tussen oefentherapie en andere mogelijke actieve interventies. Tevens bleek het niet mogelijk om een voor de praktijk relevante uitkomstmaat (vermindering van operaties voor een nieuwe heup of knie) goed te evalueren. Deze uitkomstmaat is zeer weinig meegenomen in de studies om twee mogelijke redenen. Ten eerste is men pas meer recent geïnteresseerd geworden in deze uitkomstmaat, mede ook door het feit dat steeds meer mensen in aanmerking komen voor een nieuwe heup of knie. Ten tweede hebben de meeste studies een te korte follow-up om deze uitkomstmaat goed te kunnen evalueren. Een studie moet al gauw een jaar of 5 follow-up hebben wil men een goed beeld krijgen van de mogelijke verschillen in operatie percentages, en dat kan bij de meeste studies niet.

6.5. Vertaling naar de praktijk

De conclusie van dit rapport is dat oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut effectief is op pijn, functie en responders. We vonden dat de effectiviteit het grootst is direct na de behandeling maar goed beklijft tot 6 (a 12) maanden na de interventie. We kunnen geen uitspraak doen over de dosis en intensiteit, maar een recente systematische review naar de optimale dosis oefentherapie bij patiënten met knie OA concludeert: "Optimal exercise programs for knee OA should have one aim and focus on improving aerobic capacity, quadriceps muscle strength, or lower extremity performance. For best results, the program should be supervised and carried out 3 times a week." [Juhl 2014].

Uit ons project blijkt ook dat een oefenprogramma van 8 tot 12 weken voldoende is voor het effect. De effectiviteit van boostersessies om dit effect (beter te laten beklijven) is aangetoond in een systematische review uit 2007 [Pisters 2007].

Bij de behandeling van patiënten met heup of knie OA zijn er drie groepen behandelmogelijkheden: pijn medicatie, oefentherapie of een gewricht vervangende operatie. Uit een Cochrane review bij patiënten met artrose blijkt dat de effectiviteit van opioïden (pijnmedicatie) op pijn direct na de interventie kleiner is (SMD = 0.28 95%CI: 0.20 tot 0.35, met een verschil in responders van 12%) met de nu gevonden effectiviteit van oefentherapie [da Costa 2014]. Helaas is de kans op bijwerkingen (variërend van misselijkheid tot overlijden) bij het gebruik van pijnmedicatie (relative risk = 1.49 (95% CI 1.35 to 1.63) groter dan bij oefentherapie [da Costa 2014].

Deense onderzoekers hebben op basis van hun richtlijnen een 2-3 daagse cursus ontworpen over hoe fysiotherapeuten middels oefentherapie hun artrose patiënten het beste kunnen behandelen (GLA:D; Good Life with arthritis Denmark: www.glaiddk.com). Het programma bevat maximaal 12 weken oefentherapie en, indien gewenst een of enkele booster sessies daarna. Voorlopige resultaten laten zien dat het medicatie gebruik daalt, dat de pijn verminderd en dat patiënten een verbeterd functioneren rapporteren. Aan het GLA:D programma hebben in 2015 ruim bijna 10.000 patiënten deelgenomen en blijkt zeer succesvol: er wordt een pijnreductie gerapporteerd van 23-28%, 13-19% reductie in pijnmedicatie en 18-20% verbetering van de kwaliteit van leven na 12 maanden (www.glaiddk.com).

Wat betreft de effectiviteit van een gewricht vervangende operatie ten opzichte van een conservatieve behandeling (medicatie of oefen therapie) is nog weinig bekend. In een recente studie uit Denemarken bleek dat wanneer patiënten met knie OA gerandomiseerd worden tussen een nieuwe knie of voortzetting van een intensief oefenprogramma, de resultaten op pijn en functie in de geopereerde groep wel groter zijn dan in de oefen therapie groep, maar dat dit gepaard gaat met een heel aantal bijwerkingen [Skou 2015]. Tevens bleek dat zeer weinig patiënten in de oefen therapie groep gedurende de 12 maanden follow-up een operatie voor een nieuwe knie nodig hadden. Een goede conservatieve behandeling lijkt daarmee een operatie uit te stellen, maar nader onderzoek of herhaling van deze studie is nodig om hier conclusies over te kunnen trekken.

7. Conclusies

De conclusie van dit rapport is dat oefen therapie onder supervisie van een fysiotherapeut (van 8 – 12 weken) effectief is op pijn, functie en responders, waarbij de kwaliteit van het bewijs varieert tussen matig en hoog. We vonden dat de effectiviteit het grootst is direct na de behandeling maar goed beklijft tot 6 (a 12) maanden na de interventie. Daarnaast bleek dat de huidige richtlijnen allemaal het advies geven om met deze patiënten te oefenen. Er zijn nog enkele lopende studies gevonden maar deze zullen onze resultaten waarschijnlijk niet beïnvloeden omdat de meesten geen follow-up periode hebben en slechts 2 van de negen protocollen een operatie als uitkomstmaat hebben.

Acknowledgment

Verantwoordelijk voor het design: APV, SMAB-Z, JR, MvM, BWK. Verantwoordelijk voor de search, risk of bias assessment en data extractie: APV, EvdV, CT, JR, MvM. Verantwoordelijk voor de analyse: APV, SMAB-Z, JR. Verantwoordelijk voor de verslaglegging: APV, SMAB-Z, JR, MvM, BWK.

8. Referenties

1. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, Sprangers MA, te Velde A, Verrips E. Translation, validation and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51:1055-1068
2. Abbott JH, Robertson MC, Chapple C, Pinto D, Wright AA, Leon de la Barras L, et al. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care for osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial. I: Clinical effectiveness. *Osteoarthritis and Cartilage* 2013;21:525–34.
3. Ay S, Koldas S, Evcik D. Is there an effective way to prescribe a home based exercise program in patients with knee osteoarthritis; a randomized clinical trial? *Turk J Phys Med Rehab* 2012;59:1-6
4. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Hagen KB, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud H, Lund H. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 23;3:CD005523.
5. Bautch JC, Malone DG, Vailas AC. Effects of exercise on knee joints with osteoarthritis: a pilot study of biologic markers. *Arthritis Care & Research* 1997;10:48–55.
6. Bennell KL, Ahamed Y, Jull G, Bryant C, Hunt MA, Forbes AB, Kasza J, Akram M, Metcalf B, Harris A, Egerton T, Kenardy JA, Nicholas MK, Keefe FJ. Physical Therapist-Delivered Pain Coping Skills Training and Exercise for Knee Osteoarthritis: Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):590-602.
7. Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, Hunter DJ, McManus FJ, Hodges PW, et al. Hip strengthening reduces symptoms but not knee load in people with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18(5):621–8.
8. Bieler T, Siersma V, Magnusson SP, Kjaer M, Christensen HE, Beyer N. In hip osteoarthritis, Nordic Walking is superior to strength training and home-based exercise for improving function. *Scand J Med Sci Sports*. 2016 Apr 30.
9. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ*. 2010;182:1045–1052.
10. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ*. 2010;182:E472–8.
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182:E839–42.
12. Bruce-Brand RA, Walls RJ, Ong JC, Emerson BS, O’Byrne JM, Moyna NM. Effects of home-based resistance training and neuromuscular electrical stimulation in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012;13:118.
13. Christensen R, Henriksen M, Leeds AR, Gudbergson H, Christensen P, Sørensen TJ, Bartels EM, Riecke BF, Aaboe J, Frederiksen R, Boesen M, Lohmander LS, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight maintenance on symptoms of knee osteoarthritis in obese patients: a twelve-month randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):640-50.
14. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AWS, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD003115.
15. da Silva FS, de Melo FE, do Amaral MM, Caldas VV, Pinheiro ÍL, Abreu BJ, Vieira WH. Efficacy of simple integrated group rehabilitation program for patients with knee osteoarthritis: Single-blind randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52(3):309-22.
16. de Groot IB, Reijman M, Terwee CB, Bierma-Zeinstra SM, Favejee M, Roos EM, Verhaar JA. Validation of the Dutch version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(1):104-9.
17. Doi T, Akai M, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, Hayashi K, et al. Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2008;87(4):258–69.
18. Ettinger WH, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997; 277:25–31.
19. Fernandes L, Storheim K, Sandvik L, Nordsletter L, Risberg MA. Efficacy of patient education and supervised exercise vs patient education alone in patients with hip osteoarthritis: a single blind randomized clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18:1237–43.
20. Ferreira ML, Herbert RD, Crowther MJ, Verhagen A, Sutton AJ. When is a further clinical trial justified? *BMJ*. 2012 Sep 13;345:e5913. doi: 10.1136/bmj.e5913.

21. Foley A, Halbert J, Hewitt T, Crotty M, Halbert J, Hewitt T, et al. Does hydrotherapy improve strength and physical function in patients with osteoarthritis—a randomized controlled trial comparing a gym based and a hydrotherapy based strengthening program. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:1162–7.
22. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Journal of Rheumatology* 2001;28:156–64.
23. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 9;1:CD004376.
24. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 22;(4):CD007912.
25. French HP, Cusak T, Brennan A, Caffrey A, Conroy R, Cuddy V, et al. Exercise and manual physiotherapy arthritis research trial (EMPART) for osteoarthritis of the hip: a multicentre randomised controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013;94:302–14.
26. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9:789-793.
27. Garellick G, Malchau H, Herberts P. Specific or general health outcome measures in the evaluation of total hip replacement: a comparison between the Harris hip score and the Nottingham Health Profile. *Journal of bone and joint surgery Br.* 1998 Jul;80(4):600-606
28. Gur H, Cakin N, Akova B, Okay E, Kucukoglu S. Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: effects on functional capacity and symptoms in patients with osteoarthrosis of the knee. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation* 2003;83:308–16.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6
30. Hay EM, Foster NE, Thomas E, Peat G, Phelan M, Yates HE, et al. Effectiveness of community physiotherapy and enhanced pharmacy review for knee pain in people aged over 55 presenting to primary care: pragmatic randomized trial. *BMJ* 2006;333:995.
31. Henriksen M, Klokke L, Graven-Nielsen T, Bartholdy C, Schjødt Jørgensen T, Bandak E, Danneskiold-Samsøe B, Christensen R, Bliddal H. Association of exercise therapy and reduction of pain sensitivity in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Dec;66(12):1836-43.
32. Hermann A, Holsgaard-Larsen A, Zerahn B, Mejdahl S, Overgaard S. Preoperative progressive explosive-type resistance training is feasible and effective in patients with hip osteoarthritis scheduled for total hip arthroplasty—a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Jan;24(1):91-8.
33. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
34. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated September 2011]. The Cochrane Collaboration, 2009. (www.cochrane-handbook.org)
35. Hopman-Rock M, Westhoff M. The effects of a health educational and exercise program for older adults with osteoarthritis of the hip or knee. *Journal of Rheumatology* 2000;27:1947–54.
36. Huber EO, Roos EM, Meichtry A, de Bie RA, Bischoff-Ferrari HA. Effect of preoperative neuromuscular training (NEMEX-TJR) on functional outcome after total knee replacement: an assessor-blinded randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Apr 25;16:101.
37. Hughes SL, Seymour RB, Campbell R, Pollak N, Huber G, Sharma L. Impact of the Fit and Strong intervention on older adults with osteoarthritis. *The Gerontologist* 2004;44:217–28.
38. Hurley MV, Walsh NE, Mitchell HL, Pimm TJ, Patel A, Williamson E, et al. Clinical effectiveness of a rehabilitation program integrating exercise, self-management, and active coping strategies for chronic knee pain: a cluster randomized trial. *Arthritis & Rheumatism* 2007;57(7):1211–9.
39. Jan M, Lin C, Lin Y, Lin J, Lin D. Effects of weightbearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2009;90(6):897–904.
40. Jan M, Lin J, Liao J, Lin Y, Lin D. Investigation of clinical effects of high- and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Physical Therapy* 2008;88(4):427–36.
41. Jorge RT, Souza MC, Chiari A, Jones A, Fernandes Ada R, Lombardi Júnior I, Natour J. Progressive resistance exercise in women with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015 Mar;29(3):234-43.
42. Juhakoski R, Tenhonen S, Malmivaara A, Kiviniemi V, Anttonen T, Arokoski J. A pragmatic randomized controlled study of the effectiveness and cost consequences of exercise therapy in hip osteoarthritis. *Clinical Rehabilitation* 2011; 25:370–83.

43. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):622-36
44. Kao MJ, Wu MP, Tsai MW, Chang WW, Wu SF. The effectiveness of a self-management program on quality of life for knee osteoarthritis (OA) patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012;54(2):317–24.
45. Keefe FJ, Blumenthal J, Baucom D, Affleck G, Waugh R, Caldwell DS, et al. Effects of spouse-assisted coping skills training and exercise training in patients with osteoarthritic knee pain: a randomized controlled study. *Pain* 2004;110:539–49.
46. KNGF-richtlijn artrose heup-knie. https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/richtlijnen/artrose_heup-knie_2010/artrose_heup-knie_praktijkrichtlijn.pdf
47. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94.
48. Koli J, Multanen J, Kujala UM, Häkkinen A, Nieminen MT, Kautiainen H, Lammentausta E, Jämsä T, Ahola R, Selänne H, Kiviranta I, Heinonen A. Effects of Exercise on Patellar Cartilage in Women with Mild Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Sep;47(9):1767-74.
49. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MGE, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. *Annals of Internal Medicine* 1992;116:529–34.
50. Krauß I, Steinhilber B, Haupt G, Miller R, Martus P, Janßen P. Exercise therapy in hip osteoarthritis—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Sep 1;111(35-36):592-9.
51. Kudo M, Watanabe K, Otsubo H, Kamiya T, Kaneko F, Katayose M, Yamashita T. Analysis of effectiveness of therapeutic exercise for knee osteoarthritis and possible factors affecting outcome. *J Orthop Sci*. 2013 Nov;18(6):932-9.
52. Lim BW, Hinman RS, Wrigley TV, Sharma L, Bennell KL. Does knee malalignment mediate the effects of quadriceps strengthening on knee adduction moment, pain, and function in medial knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research* 2008;59(7):943–51.
53. Lin D, Lin CJ, Lin Y, Jan M. Efficacy of 2 non-weightbearing interventions, proprioception training versus strength training, for patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2009;39(6):450–7.
54. Lund H, Weile U, Christensen R, Rostock B, Downey A, Bartels EM, et al. A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2008;40(2):137–44.
55. Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, Cook KD, Schumacher HR. Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1999;80:1293–9.
56. Members, P.P., Philadelphia Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Selected Rehabilitation Interventions: Overview and Methodology. *Physical Therapy*, 2001;81(10): 1629-40.
57. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:1501–10.
58. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, Beavers DP, Hunter DJ, Lyles MF, Eckstein F, Williamson JD, Carr JJ, Guermazi A, Loeser RF. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1263-73.
59. Multanen J, Nieminen MT, Häkkinen A, Kujala UM, Jämsä T, Kautiainen H, Lammentausta E, Ahola R, Selänne H, Ojala R, Kiviranta I, Heinonen A. Effects of high-impact training on bone and articular cartilage: 12-month randomized controlled quantitative MRI study. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):192-201
60. NHG standaard 2016. Niet traumatische knieklachten. (www.nhg.org/standaarden/samenvatting/niet-traumatische-knieklachten)
61. NICE, 2014. Osteoarthritis: Care and Management in adults (www.nice.org.uk/Guidance/CG177)
62. Peloquin L, Bravo G, Gauthier P, Lacombe G, Billiard J-S. Effects of a cross-training exercise program in persons with osteoarthritis of the knee. A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Rheumatology* 1999;5:126–36
63. Peter WF, Jansen MJ, Hurkmans EJ, Bloo H, Dekker J, Dilling RG, Hilberdink W, Kersten-Smit C, de Rooij M, Veenhof C, Vermeulen HM, de Vos RJ, Schoones JW, Vliet Vlieland TP; Guideline Steering Committee - Hip and Knee Osteoarthritis. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis: development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation. *Acta Reumatol Port*. 2011 Jul-Sep;36(3):268-81.
64. Pham T, van der Heijden D, Lasserre M, Altman RD, Anderson JJ, Bellany N et al. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003;30:1648-54.

65. Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL, Ostelo RW, de Bakker DH, Schellevis FG, Dekker J. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15;57(7):1245-53. Review. PubMed PMID: 17907210.
66. Quilty B, Tucker M, Campbell R, Dieppe P. Physiotherapy, including quadriceps exercises and patellar taping, for knee osteoarthritis with predominant patello-femoral joint involvement: randomized controlled trial. *Journal of Rheumatology* 2003;30:1311-7.
67. RIVM national Kompas Volksgezondheid
68. Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Moller HC, Frimodt-Moller H, Bliddal H. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998;79:1421-7.
69. Roorda LD, Jones CA, Waltz M, Lankhorst GJ, Bouter LM, van der Eijken JW, Willems WJ, Heyligers IC, Voaklander DC, Kelly KD, Suarez-Almazor ME. Satisfactory cross cultural equivalence of the Dutch WOMAC in patients with hip osteoarthritis waiting for arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:36-42
70. Rosedale R, Rastogi R, May S, Chesworth BM, Filice F, Willis S, Howard J, Naudie D, Robbins SM. Efficacy of exercise intervention as determined by the McKenzie System of Mechanical Diagnosis and Therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014 Mar;44(3):173-81, A1-6.
71. Runhaar J, Luijsterburg P, Dekker J, Bierma-Zeinstra SM. Identifying potential working mechanisms behind the positive effects of exercise therapy on pain and function in osteoarthritis; a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jul;23(7):1071-82.
72. Salacinski AJ, Krohn K, Lewis SF, Holland ML, Ireland K, Marchetti G. The effects of group cycling on gait and pain-related disability in individuals with mild-to-moderate knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2012;42(12):985-95.
73. Salen BA, Spangfort EV, Nygren AL, Nordemar R. The Disability Rating Index: an instrument for the assessment of disability in clinical settings. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(12):1423-1435.
74. Salli A, Sahin N, Baskent A, Ugurlu H. The effect of two exercise programs on various functional outcome measures in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *Isokinetics & Exercise Science* 2010;18(4):201-9.
75. Samut G, Dinçer F, Özdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol.* 2015;25(6):919-24.
76. Schilke JM, Johnson GO, Housh TJ, O'Dell JR. Effects of muscle-strength training on the functional status of patients with osteoarthritis of the knee joint. *Nursing Research* 1996;45:68-72.
77. Segal NA, Glass NA, Teran-Yengle P, Singh B, Wallace RB, Yack HJ. Intensive Gait Training for Older Adults with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Oct;94(10 Suppl 1):848-58.
78. Simao AP, Avelar NC, Tossige-Gomes R, Neves CD, Mendonca VA, Miranda AS, et al. Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2012;93(10):1692-700.
79. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Rasmussen S. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1597-606.
80. Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K. Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip. *Clinical Journal of Pain* 2004;20(3):179-85.
81. Svege I, Nordsletten L, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):164-9.
82. Tak E, Staats P, VanHespen A, Hopman-Rock A. The effects of an exercise program for older adults with osteoarthritis of the hip. *Journal of Rheumatology* 2005;6:1106-13.
83. Teirlinck CH, Luijsterburg PA, Dekker J, Bohnen AM, Verhaar JA, Koopmanschap MA, van Es PP, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of exercise therapy added to general practitioner care in patients with hip osteoarthritis: a pragmatic randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Jan;24(1):82-90.
84. Terwee CB, Roorda LD, Dekker J, Bierma-Zeinstra SMA, Peat G, Jordan KP, Croft P, de Vet HC. Mind the MIC: large variation among populations and methods. *J Clin Epid* 2010;63:524-34.
85. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:752-7.
86. Thorstensson CA, Roos EM, Petersson IF, Ekdahl C. Sixweek high-intensity exercise program for middle-aged patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2005;6:27.

87. Topp R, Woolley S, Horuyak J, Khuder S, Kahaleh B. The effect of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation* 2002;83:1187–95.
88. van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RAB, Bijl D, Voorn TB, Lemmens JAM, et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *Journal of Rheumatology* 1998;25:2432–9.
89. Villadsen A, Overgaard S, Holsgaard-Larsen A, Christensen R, Roos EM. Immediate efficacy of neuromuscular exercise in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee: a secondary analysis from a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1385-94.
90. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
91. Wang TJ, Lee SC, Liang SY, Tung HH, Wu SF, Lin YP. Comparing the efficacy of aquatic exercises and land-based exercises for patients with knee osteoarthritis. *Journal of Clinical Nursing* 2011;20(17-18):2609–22.
92. Wortley M, Zhang S, Paquette M, et al. Effects of resistance and Tai Ji training on mobility and symptoms in knee osteoarthritis patients. *J Sports Health Science* 2013;2:209-14
93. Yip YB, Wit JW, Fung KKY, Wong DYS, Chong SYC, Chung LH, et al. Impact of an arthritis self-management programme with an added exercise component for osteoarthritic knee sufferers on improving pain, functional outcomes, and use of health care services: an experimental study. *Patient Education Counseling* 2007;65:113–21.

9. Appendices

9.1. Zoekstrategie

Embase.com 1346

(osteoarthritis/exp OR (osteoarthr* OR (degenerative NEAR/2 arthritis) OR arthrosis):ab,ti) AND (Hip/exp OR 'hip osteoarthritis'/de OR 'knee osteoarthritis'/de OR knee/de OR (hip* OR knee*):ab,ti) AND (exercise/exp OR fitness/de OR 'exercise test'/de OR 'exercise tolerance'/de OR Sport/exp OR pliability/de OR 'physical activity, capacity and performance'/exp OR physiotherapy/exp OR rehabilitation/exp OR (exertion* OR exercis* OR sport* OR ((physical or motion) NEAR/5 (fitness or therap*)) OR (physical* NEAR/2 endur*) OR ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) NEAR/5 (train*)) OR aquatic* OR exercis* OR physiotherap* OR manipul* OR kinesiotherap* OR rehab* OR (skate* or skating) OR running OR jogging OR treadmill* OR swim* OR bicycl* OR (cycle* or cycling) OR walk* OR (row or rows or rowing) OR Muscle-strength* OR Balneotherap* OR hydrotherap* OR pool-therap*):ab,ti) AND ('crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR (random* OR factorial* OR (crossover* or cross-over*) OR placebo* OR (doubl* NEXT/1 blind*) OR (singl* NEXT/1 blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer*):ab,ti) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) AND [2013-2016]/py

Medline Ovid 993

(exp osteoarthritis/ OR (osteoarthr* OR (degenerative ADJ2 arthritis) OR arthrosis).ab,ti.) AND (Hip/ OR "osteoarthritis, hip"/ OR "osteoarthritis, knee"/ OR knee/ OR exp Knee Joint/ OR (hip* OR knee*).ab,ti.) AND (exp exertion/ OR exp Physical Fitness/ OR exp Exercise Test/ OR exp Exercise Tolerance/ OR exp Sports/ OR exp pliability/ OR exp Physical Endurance/ OR (exertion* OR exercis* OR sport* OR ((physical or motion) ADJ5 (fitness or therap*)) OR (physical* ADJ2 endur*) OR ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) ADJ5 (train*)) OR aquatic* OR exercis* OR physiotherap* OR manipul* OR kinesiotherap* OR rehab* OR (skate* or skating) OR running OR jogging OR treadmill* OR swim* OR bicycl* OR (cycle* or cycling) OR walk* OR (row or rows or rowing) OR Muscle-strength* OR Balneotherap* OR hydrotherap* OR pool-therap*).ab,ti.) AND (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.ab. OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.) NOT (exp animals/ NOT humans/)

Limit 1 to yr="2013-2016"

Cochrane 806

((osteoarthr* OR (degenerative NEAR/2 arthritis) OR arthrosis):ab,ti) AND ((hip* OR knee*):ab,ti) AND ((exertion* OR exercis* OR sport* OR ((physical or motion) NEAR/5 (fitness or therap*)) OR (physical* NEAR/2 endur*) OR ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) NEAR/5 (train*)) OR aquatic* OR exercis* OR physiotherap* OR manipul* OR kinesiotherap* OR rehab* OR (skate* or skating) OR running OR jogging OR treadmill* OR swim* OR bicycl* OR (cycle* or cycling) OR walk* OR (row or rows or rowing) OR Muscle-strength* OR Balneotherap* OR hydrotherap* OR pool-therap*):ab,ti)

Web of science 1065

TS=(((osteoarthr* OR (degenerative NEAR/1 arthritis) OR arthrosis)) AND ((hip* OR knee*)) AND ((exertion* OR exercis* OR sport* OR ((physical or motion) NEAR/4 (fitness or therap*)) OR (physical* NEAR/1 endur*) OR ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) NEAR/4 (train*)) OR aquatic* OR exercis* OR physiotherap* OR manipul* OR kinesiotherap* OR rehab* OR (skate* or skating) OR running OR jogging OR treadmill* OR swim* OR bicycl* OR (cycle* or cycling) OR walk* OR (row or rows or rowing) OR Muscle-strength* OR Balneotherap* OR hydrotherap* OR pool-therap*)) AND ((random* OR factorial* OR (crossover* or cross-over*) OR placebo* OR (doubl* NEAR/1 blind*) OR (singl* NEAR/1 blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer*)))

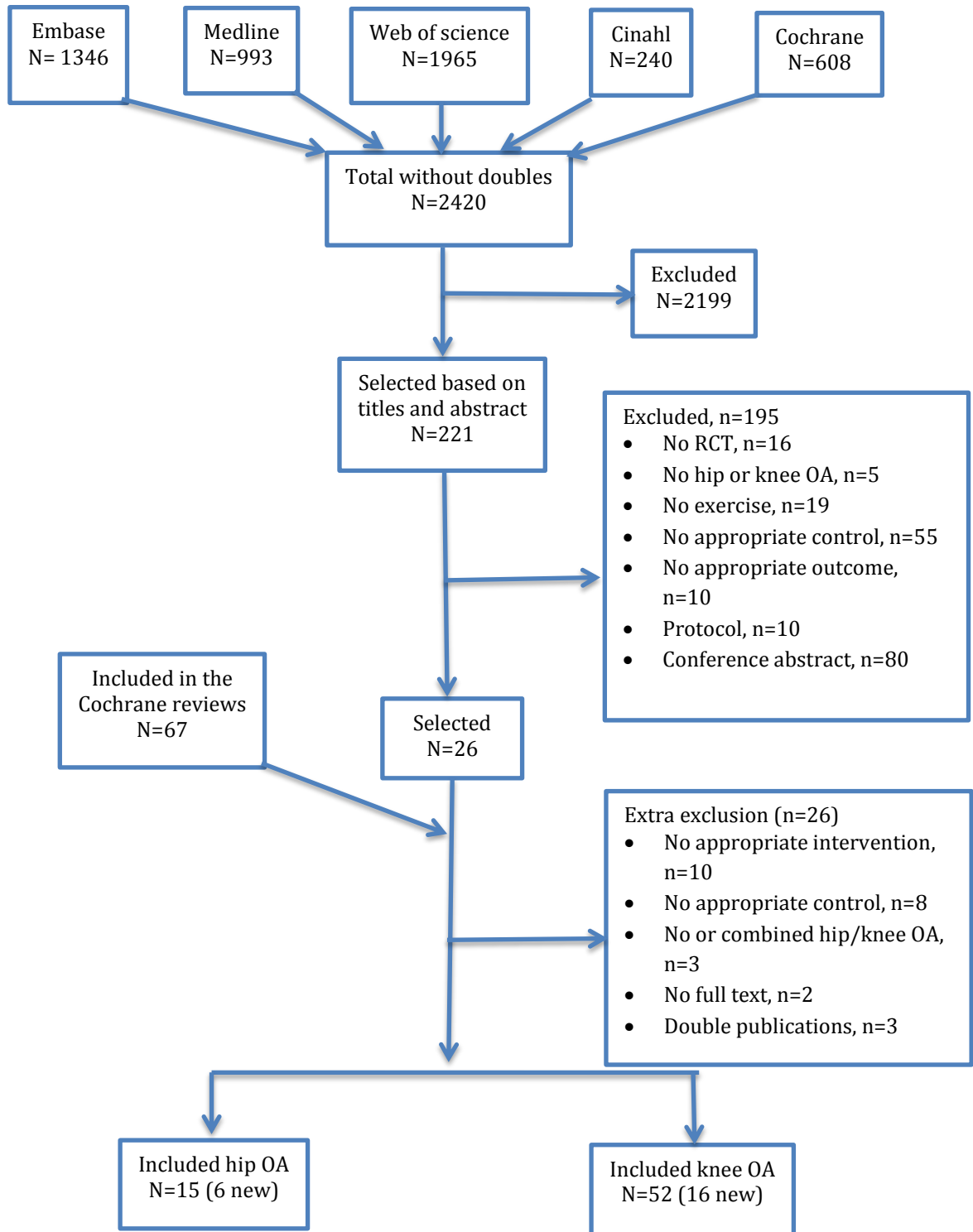
CINAHL EBSCOhost 240

(MH osteoarthritis+ OR TI (osteothr* OR (degenerative N1 arthritis) OR arthrosis) OR AB (osteothr* OR (degenerative N1 arthritis) OR arthrosis)) AND (MH Hip OR MH "osteoarthritis, hip" OR MH "osteoarthritis, knee" OR MH knee OR MH "Knee Joint" OR (hip* OR knee*)) AND (MH exertion+ OR MH Physical Fitness+ OR MH Exercise Test+ OR MH Exercise Tolerance+ OR MH Sports+ OR MH pliability+ OR MH Physical Endurance+ OR TI (exertion* OR exercis* OR sport* OR ((physical or motion) N4 (fitness or therap*)) OR (physical* N1 endur*) OR ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) N4 (train*)) OR aquatic* OR exercis* OR physiotherap* OR manipul* OR kinesiotherap* OR rehab* OR (skate* or skating) OR running OR jogging OR treadmill* OR swim* OR bicycl* OR (cycle* or cycling) OR walk* OR (row or rows or rowing) OR Muscle-strength* OR Balneotherap* OR hydrotherap* OR pool-therap*) OR AB (exertion* OR exercis* OR sport* OR ((physical or motion) N4 (fitness or therap*)) OR (physical* N1 endur*) OR ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) N4 (train*)) OR aquatic* OR exercis* OR physiotherap* OR manipul* OR kinesiotherap* OR rehab* OR (skate* or skating) OR running OR jogging OR treadmill* OR swim* OR bicycl* OR (cycle* or cycling) OR walk* OR (row or rows or rowing) OR Muscle-strength* OR Balneotherap* OR hydrotherap* OR pool-therap*)) AND (PT randomized controlled trial OR PT controlled clinical trial OR AB (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups)) NOT (MH animals NOT MH humans)

Opbrengst

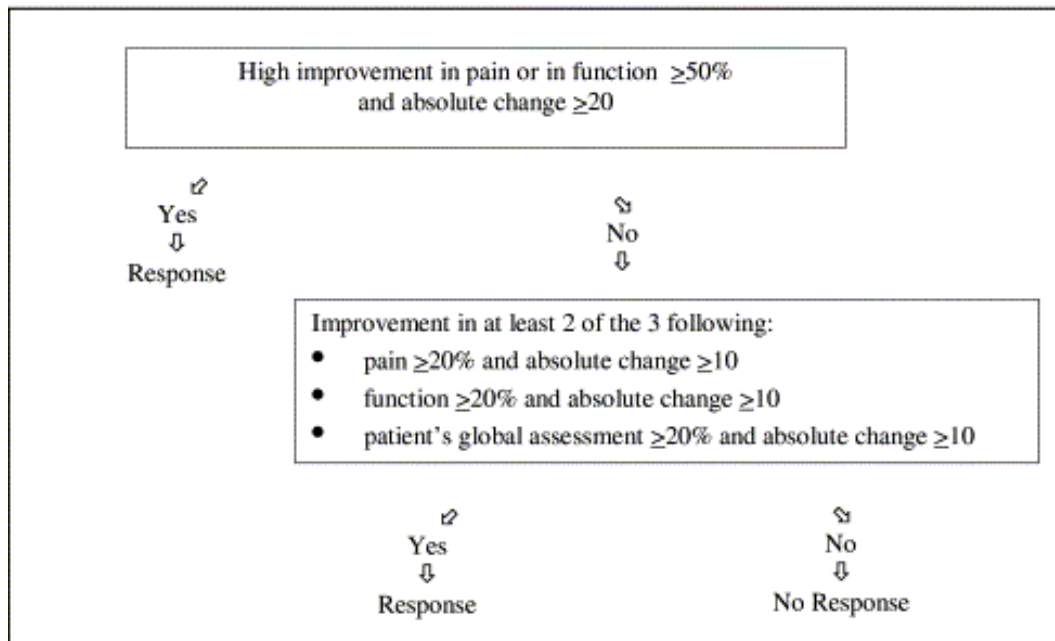
Embase.com	1346	1315
Medline Ovid	993	504
Web of science	1065	521
Cochrane	608	17
CINAHL EBSCOhost	240	63
Total	4252	2420

9.2.a Flow chart study selection



9.2.b OMERACT-OARSI responder criteria

OMERACT- OARSI set of responder criteria



9.3. Appendix gedetailleerde resultaten heup artrose

9.3.1. Tabellen

Tabel 1: Studie karakteristieken heup OA

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Aquatic exercise (Bartels 2016)			
Stener-Victorin 2004 Hip OA (radiol ACR). Patients on waiting list for hip replacement, n=45. High RoB #	Aquatic exercise + education (n=15 (10, 9)). Two <u>group meetings</u> lasting 2 hours each concerning hip anatomy, disease process, and advice on physical activities. Exercise was for 30 min, 2x/ week, 5 weeks .	<ul style="list-style-type: none"> Education (n=15 (7)). Two group meetings lasting 2 hours each concerning hip anatomy, disease process, and advice on physical activities. Electro acupuncture + education (n=15). electro-acupuncture 30 min, 2x/ week, 5 weeks. 	After treatment (at 5 weeks), 3 and 6 months after treatment Disability: (Disability Rating Index); Quality of life: (0-10, Global-self rating Index); Pain: (VAS);
Land-based exercise (Fransen 2014)			
V Baar 1998 Hip OA (clinical ACR). N=81. Low RoB	Exercise (n=35). <u>Individual</u> physiotherapy program (12 weeks , 1-3 times per week, 30-minute sessions) + GP education + medication if necessary	Control (n=33). General practitioner (GP) education + medication if necessary	After treatment at 12 weeks: Disability: (-IRGL); Pain: VAS; Adverse events: yes
Hopman-Rock 2000 Hip OA (ACR). N=28. High RoB	Exercise (n=11), 6 weeks , 1x / week education + exercise, 60-minute classes (<u>group</u>).	Control (n=13). Waiting list	After treatment at 6 weeks and 6 month: Disability: (IRGL-mobility); Quality of life: (alleen voor heup en knie samen); Pain: (-IRGL-pain)
Foley 2003 Hip OA (radiol ACR). N=29 (105 hip + knee) Low RoB	Exercise (n=6). 30-minute classes (<u>group</u>), 2x/ week, 6 weeks (strengthening, ROM).	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=12). Telephone call every 2 weeks, waiting list. Aquatic exercises (not separate for hip) 	After treatment at 6 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: alleen voor heup en knie samen); Pain: (WOMAC)
Tak 2005 Hip OA (clinical ACR). N=109. High RoB	Exercise (n=55, (45, 35)). Hop with the hip course: 8 weeks , 1x /week strengthening + home program + education, 60-minute classes (<u>group</u>)	Control (n=54, (49, 39)). GP care	After treatment at 8 weeks and at 3 months: Disability: (Harris hip score, GARS); Quality of life: (Generic, 0-10); Pain: (VAS);
Fernandes 2010 Hip OA (ACR, radiol + sympt (Harris Hip Score 60-95), n=109 Low RoB	Exercise + patient education (n=55 (55, 47, 42)). <u>Individually</u> based, clinic 12 weeks (2x/ week).	Patient education alone (hip school)(n=54 (54, 42, 36)).	After 4, 10 and 16 months: Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36-PF); Pain: (WOMAC)
Juhakoski 2011 Hip OA (radiol + clin ACR, (K-	Exercise+ GP-care (n=60 (57)). Class-based (<u>groups</u>)(12 weeks) 45 min, 1x/ week + 4	GP-care control group (n=60 (56))	After treatment at 3 months and 6, 12, 18 and 24 months:

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
L>1)), n=120 Low RoB	booster sessions 1 year later		Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC);
Abbott 2013 Hip OA (clin ACR), n=45. Low RoB	Exercise (n=22). <u>Individually</u> provided by physiotherapy, 50 min (7 sessions in first 9 weeks plus 2 booster sessions week 16). Treatment period 4 months.	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=23). Usual GP care Manual therapy Manual therapy + exercise 	At 12 months: Responders: (OMERACT); in subgroup with no hip or knee replacement: 40% vs 23.3% (overall: 51% vs 35.5%); Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
French 2013 Hip OA (clin +radiol ACR), n=88 Low RoB	Exercise (n=45). <u>Individually</u> provided 'standardised' exercise program (6-8 x 30-min sessions over 8 weeks) plus daily home exercise program (aerobic walking/ cycling/ swimming 30 min)	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=43). Waiting list Exercise + manual therapy 	After treatment at 9 weeks: Responders: yes (% recovered): 65.1% versus 11.6%; Disability: (WOMAC-PF); Quality of life: (SF-36); Pain: (NRS); Medicatie: SMD= 0.31 (95%CI: -0.11; 0.73)
New			
Kraus 2014 Hip OA (clin ACR), n=140 Low RoB	Exercise (n=71 (65)). Once-weekly <u>group</u> intervention (60-90 minutes) + twice weekly home exercises (30-40 minutes) during 12 weeks .	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=69(67)). No intervention Ultrasound group Placebo ultrasound group 	After treatment at 12 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36); Pain: (WOMAC);
Villadsen 2014 Knee or hip OA (scheduled for TJR because of symptomatic OA), n= 84 hip Low RoB	Exercise +education (n=43). Neuromuscular training 1 hour 2x per week for 8 weeks . Education consisted of written information, also on various exercises.	Control (n=41). Education consisted of written information, also on various exercises.	After treatment at 3, 6 and 12 months: Responders: (≥15% improvement in HOOS ADL); Disability: (HOOS); Quality of life: (HOOS); Pain: (HOOS)
Svege 2013/2015 Hip OA (radiol + sympt ACR), n=109 Low RoB	Exercise (n= 55 (55, 47, 42, 41) + education: 2-3x/ week, 12 weeks , supervised by physical therapist ≥ 1x per week.	Control (n= 54 (54, 42, 37, 30)). Education	At 4, 10, 16 and 29 months: Responders: yes (nr total hips); RD=0.17 (95%CI: -0.01 – 0.36). Mean time to hip replacement: 5.4 vs 3.5 years; Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC); Adverse events: yes
Bieler 2016 Hip OA (clin ACR), age> 60 years, n=152 Low RoB	1. Supervised exercise training (n=50), strengthening / resistance exercises, 1 hr/ 3x / week, (group training), 12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=52): counseling, education Supervised Nordic walking (n=50), 1 hr/ 3x / week, (group training), 3 month 	After treatment at 4 and 12 months: Disability: (WOMAC, HOOS, 6MWT) other data only in figures; Quality of life: (WOMAC, HOOS); idem; Pain: (WOMAC, HOOS) idem Nieuwe heup: 5/50 (10%) versus 9/52 (17.3%)
Hermann 2016	Exercise (n=40 (38)). Pre-operative	Control (n=40 (39)). Usual care	After treatment at 10 weeks (pre-

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Hip OA, scheduled for THA. n=80 Low RoB	progressive explosive resistance training. 2x/ week (60 minutes) for 10 weeks .		operative follow-up: Disability: (HOOS); Quality of life: (HOOS); Pain: (HOOS); Adverse events: reported
Teirlinck 2016 Hip OA (clin ACR) n=203 Low RoB	Exercise (n=101 (92, 90, 90, 90, 96)) + GP care. 12 sessions in 12 weeks ; 3 booster sessions in 5 th , 7 th and 9 th month of follow-up (<u>individual</u>).	Control (n= 102(88, 80, 89, 89, 93)). GP care.	At 6 weeks, 3, 6, 9, 12 months: Responders: yes (% recovered); Disability: (HOOS)*; Quality of life: (EQ-5D); Pain: (HOOS)*; Nieuwe heup: 6/101 (5.9%) versus 9/102 (8.8%)

* HOOS score omgedraaid

Low RoB: randomization appropriate + concealed + ITT; high RoB: < 3 items low risk; moderate RoB: all else

Tabel 2: Subgroepen heup OA

Studie	Populatie OA	Interventie (land, water)	Interventie (duur)	Interventie (groep, individueel)	Interventie (mate van supervisie) \$	Controle interventie
Stener-Victorin 2004	WachtlIJst TK (scheduled)	Water	5 weken	Groep (1-3 personen)	Volledig	Educatie
van Baar 1998	Klinische OA (ACR)	Land	12 weken	Individueel	Volledig	Educatie (door huisarts)
Hopman-Rock 2000	ACR	Land	6 weken	Groep	Volledig	WachtlIJst
Foley 2003	Radiologische ACR	Land	6 weken	Groep	Volledig	Controle (telefonisch)
Tak 2005	Klinische OA (ACR)	Land	8 weken	Groep	Volledig	Huisartszorg
Fernandes 2010	Radiologische ACR	Land	12 weken	Individueel	Niet-volledig	Educatie
Juhakoski 2011	Klinische en radiologische (KL > I) ACR	Land	12 weken + booster sessies	Groep	Volledig	Huisartszorg
Abbott 2013	Klinische OA (ACR)	Land	9 weken + booster sessies	Individueel	Niet-volledig	Huisartszorg
French 2013	Klinische en radiologische ACR	Land	8 weken	Individueel	Niet-volledig	WachtlIJst
Kraus 2014	Klinische OA (ACR)	Land	12 weken	Groep	Niet-volledig	Geen interventie
Villadsen 2014	WachtlIJst TK (scheduled)	Land	8 weken	Groep	Volledig	Educatie
Svege 2013/ 2015	Radiologische ACR	Land	12 weken	?	Niet-volledig	Educatie
Bieler 2016	Klinische OA (ACR)	Land	12 weken	Groep	Niet-volledig	Educatie
Hermann 2016	WachtlIJst TK (scheduled)	Land	10 weken	Groep	Volledig	Huisartszorg
Teirlinck 2016	Klinische OA (ACR)	Land	12 weken + booster sessies	Individueel	Niet-volledig	Huisartszorg

\$ = niet volledige supervisie (af en toe), volledige supervisie (elke sessie)

Tabel 3: Grade profielen

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsisten- tie \$	Indire- ctheid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
Responders direct post interventie										
3	All	Laag RoB	Yes, I ² =90%	No	No	No	189	186	RD=0.29 (0.03 tot 0.55)	Matig ¹
3	Land-based	Laag RoB	Yes, I ² =90%	No	No	No	189	186	RD=0.29 (0.03 tot 0.55)	Matig ¹
2	Individueel	Laag RoB	Yes, I ² =61%	No	Yes, n=291	No	146	145	RD=0.32 (-0.01 tot 0.74)	Laag ² , geen effect
1	Wachlijst	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=84	No	43	41	RD=0.25 (0.06 tot 0.43)	Laag ²
3	Kordurend	Laag RoB	Yes, I ² =90%	No	No	No	189	186	RD=0.29 (0.03 tot 0.55)	Matig ¹
2	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	Yes, I ² =61%	No	Yes, n=291	No	146	145	RD=0.32 (-0.01 tot 0.74)	Laag ² , geen effect
Responders 6 maanden na interventie										
2	All	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=248	No	123	125	RD=0.17 (0.08 tot 0.26)	Matig ³
2	Land-based	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=248	No	123	125	RD=0.17 (0.08 tot 0.26)	Matig ³
2	Individueel	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=248	No	123	125	RD=0.17 (0.08 tot 0.26)	Matig ³
2	Kortdurend	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=248	No	123	125	RD=0.17 (0.08 tot 0.26)	Matig ³
2	Klinische diagnose	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=248	No	123	125	RD=0.17 (0.08 tot 0.26)	Matig ³
Functioneren direct post interventie										
12	All	Laag RoB	Yes, I ² =56%	No	No	No	526	517	SMD=0.32 (0.13 tot 0.52)	Matig ¹
12	Land-based	Laag RoB	Yes, I ² =56%	No	No	No	526	517	SMD=0.32 (0.13 tot 0.52)	Matig ¹
8	WOMAC / HOOS	Laag RoB	Yes, I ² =53%	No	No	No	408	395	MD=6.8 (3.1 tot 9.4)	Matig ¹
8	Groep	Laag RoB	Yes, I ² =59%	No	No	No	302	307	SMD=0.39 (0.12 tot 0.66)	Matig ¹
4	Individueel	Laag RoB	Yes, I ² =61%	No	No	No	225	210	SMD=0.22 (-0.09 tot 0.53)	Matig ¹ , geen effect
5	Klinische diagnose	Laag RoB	Yes, I ² =54%	No	No	No	269	258	SMD=0.12 (-0.05 tot 0.48)	Matig ¹ , geen effect
2	Wachlijst	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=161	No	80	81	SMD=0.82 (0.50 tot 1.27) MD=11 (7 tot 15.1)	Matig ³
7	Volledige	Laag RoB	Yes, I ² =74%	No	No	No	215	220	SMD=0.33 (-0.07 tot 0.72)	Matig ¹ , geen

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsistentie \$	Indirectheid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
	supervisie									effect
5	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	311	297	SMD=0.33 (0.17 tot 0.49)	Hoog
Functioneren 6 maanden na interventie										
5	All	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	255	246	SMD=0.28 (0.10 tot 0.45)	Hoog
3	WOMAC / HOOS	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=385	No	196	189	MD=5.6 (1.8 tot 9.3)	Matig ³
4	Land-based	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	246	241	SMD=0.27 (-0.09 tot 0.45)	Hoog, geen effect
1	Water-based	Hoog RoB	Yes,	No	Yes, n=14	No	9	5	SMD=0.65 (-0.78 tot 1.78)	Zeer laag ⁴
3	Groep	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, 234	No	119	115	SMD=0.19 (-0.06 tot 0.45)	Matig ³ , geen effect
2	Individueel	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, 269	No	136	131	SMD=0.35 (0.11 tot 0.59)	Matig ³
2	Klinische diagnose	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, 281	No	140	141	SMD=0.24 (0.01 tot 0.47)	Matig ³
2	Volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=132	No	69	63	SMD=0.22 (-0.13 tot 0.56)	Matig ³ , geen effect
3	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=369	No	186	183	SMD=0.30 (0.09 tot 0.50)	Matig ³
Kwaliteit van leven direct post interventie										
7	All	Laag RoB	Yes, I ² =54%	No	No	No	377	362	SMD=0.0 (-0.22 tot 0.22)	Matig ¹ , geen effect
3	SF-36	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=333	No	170	163	MD=-2.7 (-5.8 tot 0.4)	Matig ³ , geen effect
4	Groep	Laag RoB	Yes, I ² =52%	No	Yes, n=374	No	187	187	SMD=0.17 (-0.13 tot 0.46)	Laag ² , geen effect
3	Individueel	Laag RoB	No, I ² =10%	No	Yes, n=365	No	190	175	SMD=-0.17 (-0.39 tot 0.05)	Matig ³ , geen effect
2	Klinische diagnose	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=245	No	126	128	SMD=-0.05 (-0.30 tot 0.19)	Laag ⁴ , geen effect

<i>Nr studies</i>	<i>Subgroup</i>	<i>Grade</i>					<i>Nr patiënten</i>		<i>Effect schatting*</i>	<i>Kwaliteit van bewijs</i>
		<i>Design #</i>	<i>Inconsisten- tie \$</i>	<i>Indire- ctheid</i>	<i>Imprecisie @</i>	<i>Overig</i>	<i>Exercise</i>	<i>Control</i>		
2	Wachlijst	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=161	No	81	80	SMD=0.44 (0.13 tot 0.75) MD=5.9 (1.7 tot 10)	Matig ³
3	Volledige supervisie	Laag RoB	Yes, I ² =60%	No	Yes, n=236	No	117	119	SMD=-0.24 (-0.64 tot 0.16)	Matig ² , geen effect
4	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	260	252	SMD=0.12 (-0.06 tot 0.29)	Hoog
<i>Kwaliteit van leven 6 maanden na interventie</i>										
3	All	Laag RoB	Yes, I ² =54%	No	Yes, n=285	No	148	137	SMD=0.02 (-0.40 tot 0.44)	Laag ² , geen effect
2	Land-based	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=271	No	139	132	SMD=-0.14 (-0.38 tot 0.10)	Matig ³ , geen effect
2	Individueel	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=271	No	139	132	SMD=-0.14 (-0.38 tot 0.10)	Matig ³ , geen effect
1	Klinische diagnose	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=179	No	90	98	SMD=-0.10 (-0.40 tot 0.19)	Matig ² , geen effect
1	Wachlijst	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=14	No	9	5	MD=2 (0.3 tot 3.7)	Laag ⁴
1	Volledige supervisie	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=14	No	9	5	SMD=-1.14 (-2.35 tot 0.06)	Laag ⁴ , geen effect
2	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=273	No	139	132	SMD=0.14 (-0.10 tot 0.38)	Hoog, geen effect
<i>Pijn direct post interventie</i>										
11	All / land-based	Laag RoB	Yes, I ² =46%	No	No	No	498	480	SMD=0.38 (0.20 tot 0.56)	Matig ¹
10	WOMAC/ HOOS, VAS	Laag RoB	Yes, I ² =62%	No	No	No	478	467	MD=6 (2.7 tot 9.3)	Matig ¹
6	Groep	Laag RoB	Yes, I ² =67%	No	No	No	253	210	MD=4.7 (0.7 tot 8.8)	Matig ¹
4	Individueel	Laag RoB	Yes, I ² =55%	No	No	No	225	210	MD=8.9 (2.7 tot 15.1)	Matig ¹
6	Klinische diagnose	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	312	300	MD=7.9 (5.3 tot 10.4)	Hoog
2	Wachlijst	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=161	No	80	81	MD=8.7 (5 tot 12.5)	Matig ³

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsistentie \$	Indirectheid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
6	Volledige supervisie	Laag RoB	Yes, I ² =73%	No	No	No	217	222	MD=5.6 (0.6 tot 10.5)	Matig ¹
4	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =15%	No	No	No	216	254	MD=6.6 (3 tot 10.2)	Hoog
Pijn 6 maanden na interventie										
5	All	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	228	217	SMD=0.21 (0.02 tot 0.39)	Hoog
3	WOMAC/ HOOS, VAS	Laag RoB	No, I ² =12%	No	Yes, n=385	No	196	189	MD=4.2 (0.4 tot 8)	Matig ³
4	Land-based	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	219	212	MD=3.7 (0.14 tot 7.2)	Hoog
3	Individueel	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=313	No	159	154	MD=4.1 (0.1 tot 8.2)	Matig ³
2	Klinische diagnose	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=224	No	112	112	MD=3.3 (1.5 tot 8)	Matig ³
2	Volledige supervisie	Laag RoB	Yes, I ² =75%	No	Yes, n=132	No	69	63	MD=13.4 (-14.3 tot 41)	Laag ² , geen effect
3	Niet-volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=313	No	159	154	MD=4.1 (0.1 tot 8.2)	Matig ³

#: Laag RoB (risico op bias): randomization appropriate + concealed + ITT; hoog RoB: < 3 items laag risk; moderate RoB: all else

\$: I² > 40 %

@: dchotome uitkomstmaat populatie (n > 300); continue uitkomstmaat populatie (n > 400)

* positief: effect is in het voordeel van exercise

¹: downgrading voor inconsistentie

²: downgrading voor inconsistentie en imprecisie

³: downgrading voor imprecisie

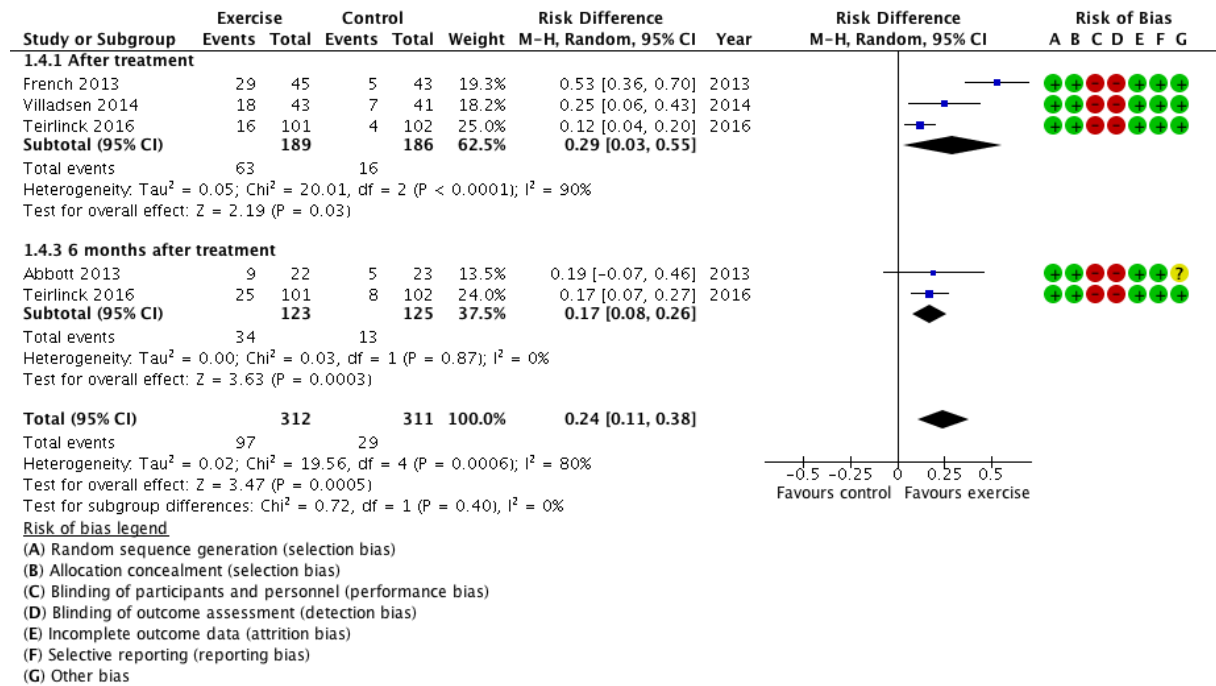
⁴: downgrading voor design, inconsistentie en imprecisie

9.3.2. Appendix figuren Heup OA Risk of bias

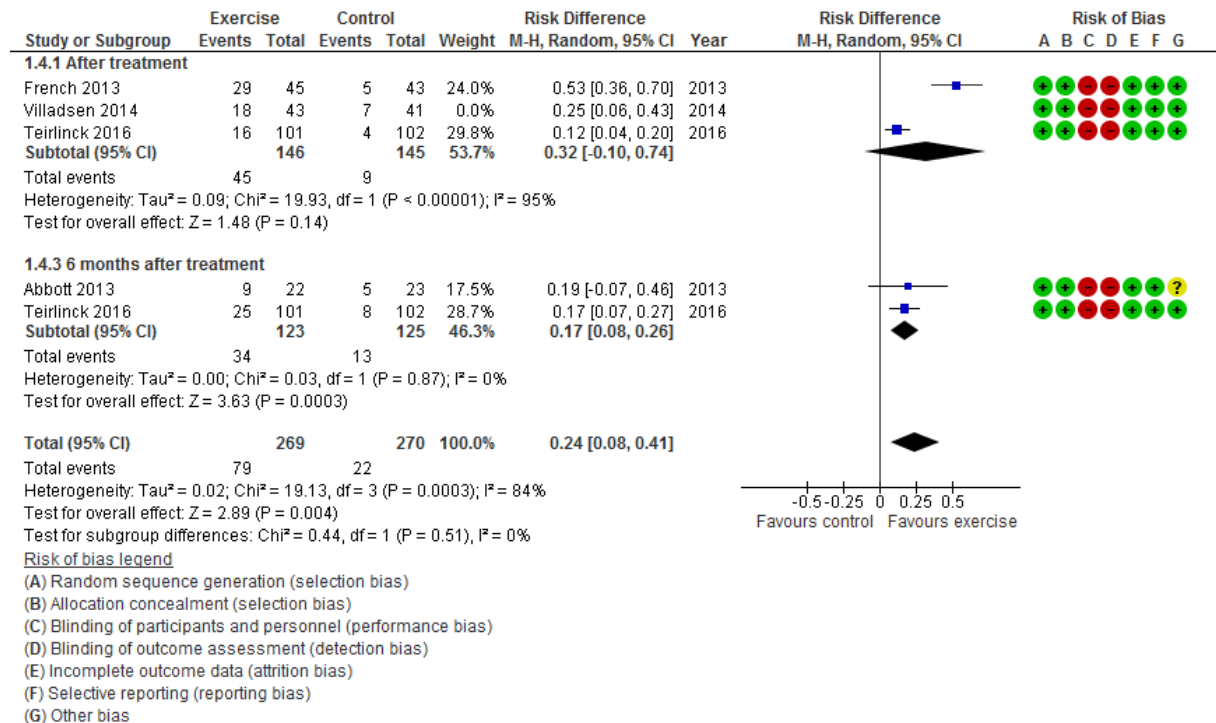
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbott 2013	+	+	-	-	+	+	?
Bieler 2016	+	+	+	+	+	+	+
Fernandes 2010	+	+	-	-	+	+	+
Foley 2003	+	+	-	-	+	?	?
French 2013	+	+	-	-	+	+	+
Herman 2016	+	+	-	-	+	+	?
Hopman-Rock 2000	?	?	-	-	?	?	+
Juhakoski 2011	+	+	-	-	+	?	+
Kraus 2014	+	+	-	-	+	+	+
Stener-Victorin 2004	+	?	-	-	-	+	+
Svege 2015	+	+	-	-	+	+	+
Tak 2005	+	?	-	-	+	?	+
Teirlinck 2016	+	+	-	-	+	+	+
v Baar 1988	+	+	-	-	+	?	+
Villadsen 2014	+	+	-	-	+	+	+

Responders

Alle studies

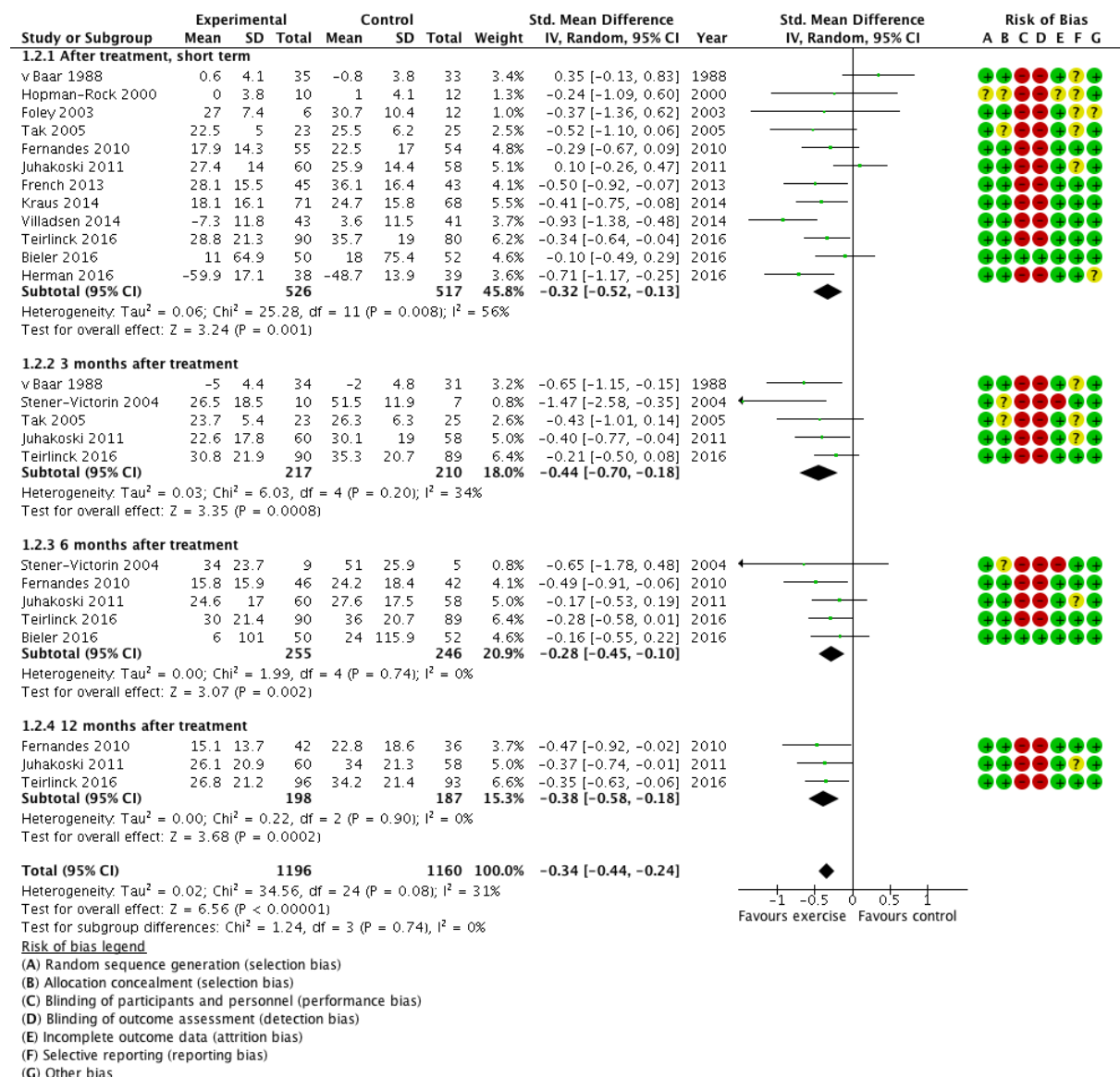


Alle subgroepen (individuele oefentherapie, klinische en/of radiologische criteria, mate van supervisie)



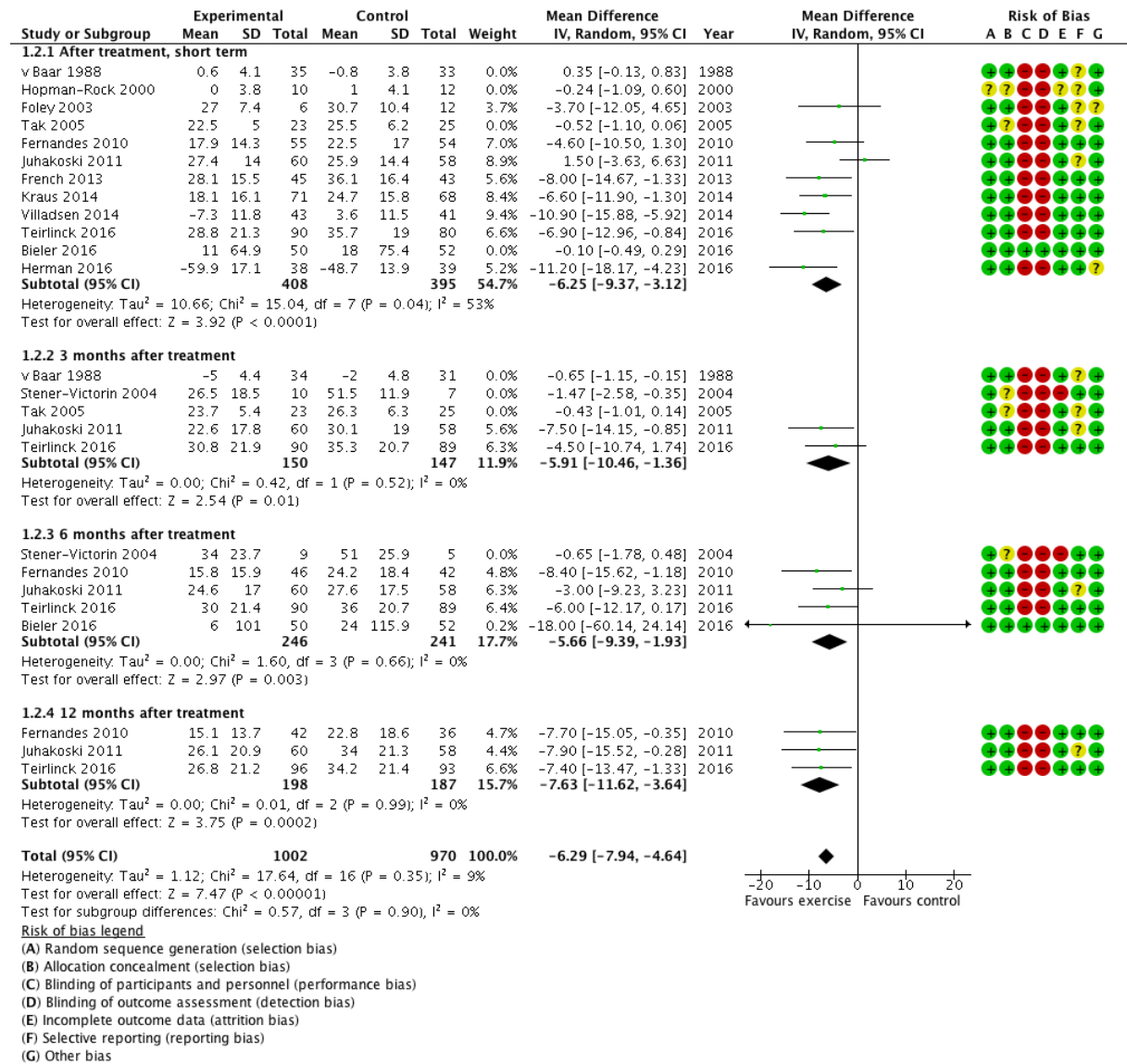
Functioneren

Alle studies

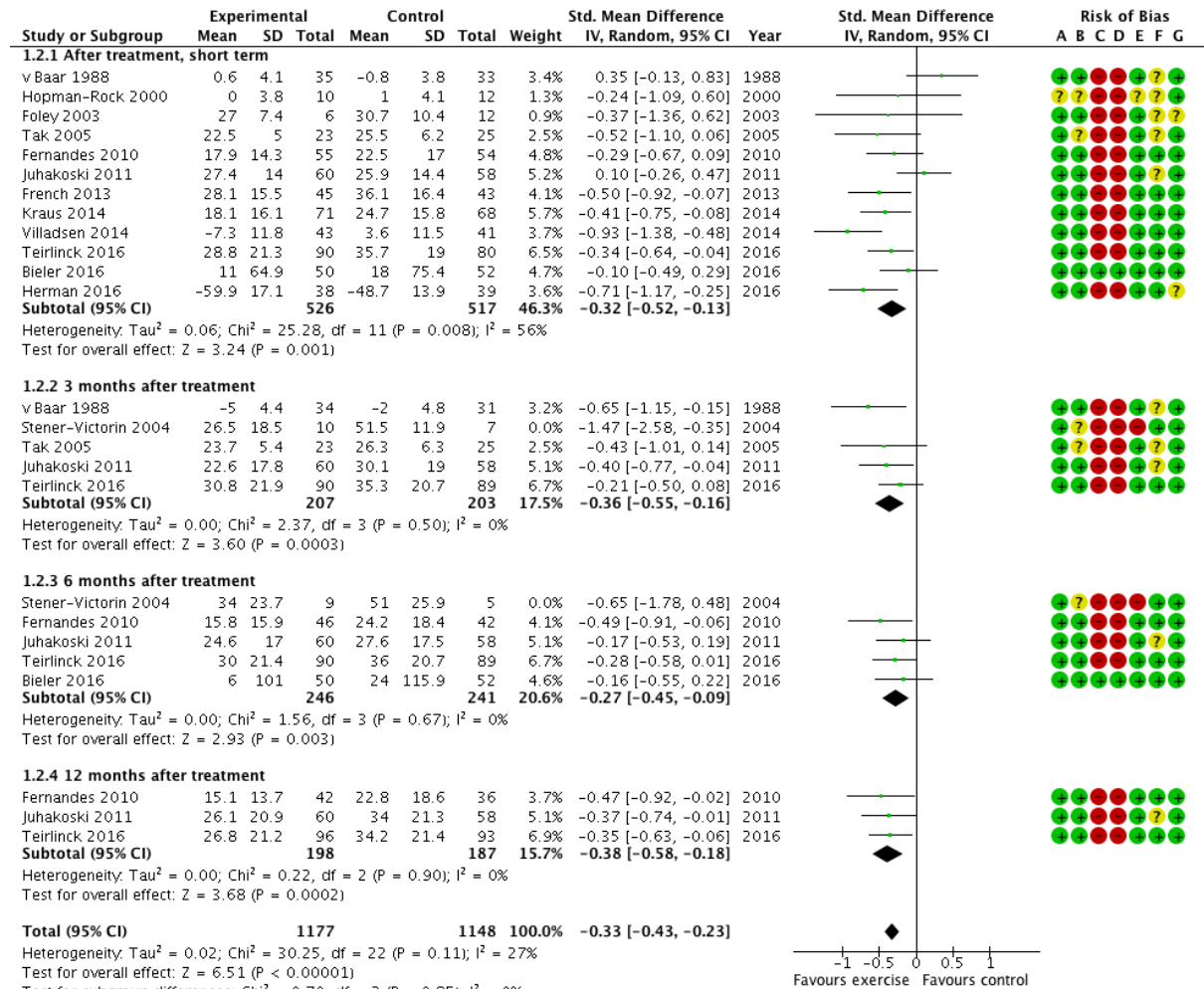


Functioneren

Alleen studies met de WOMAC of de HOOS



Functioneren
'Land-based' oefentherapie

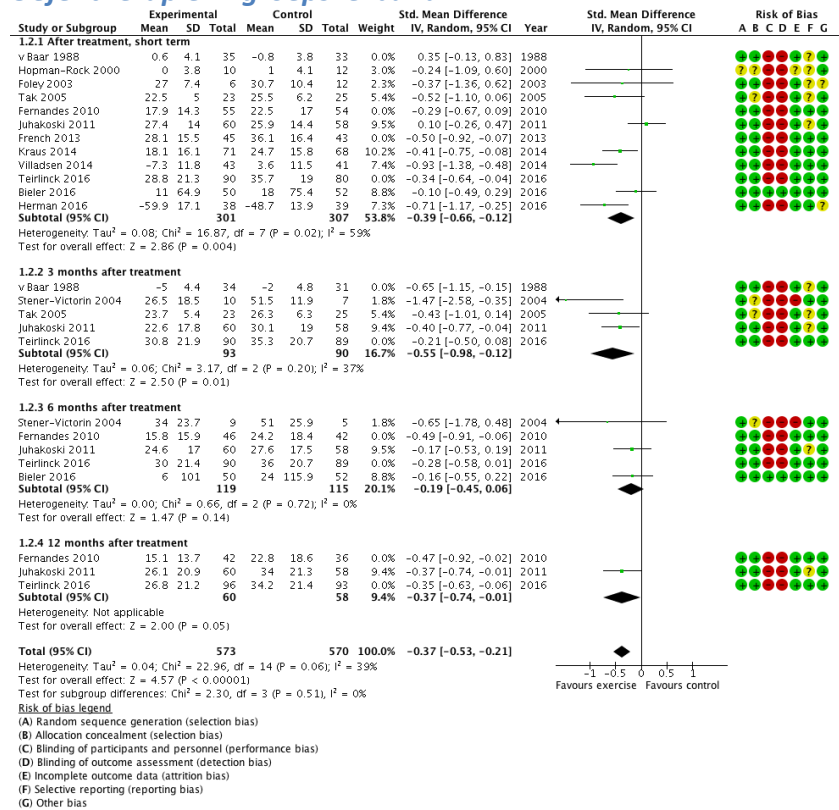


Risk of bias legend

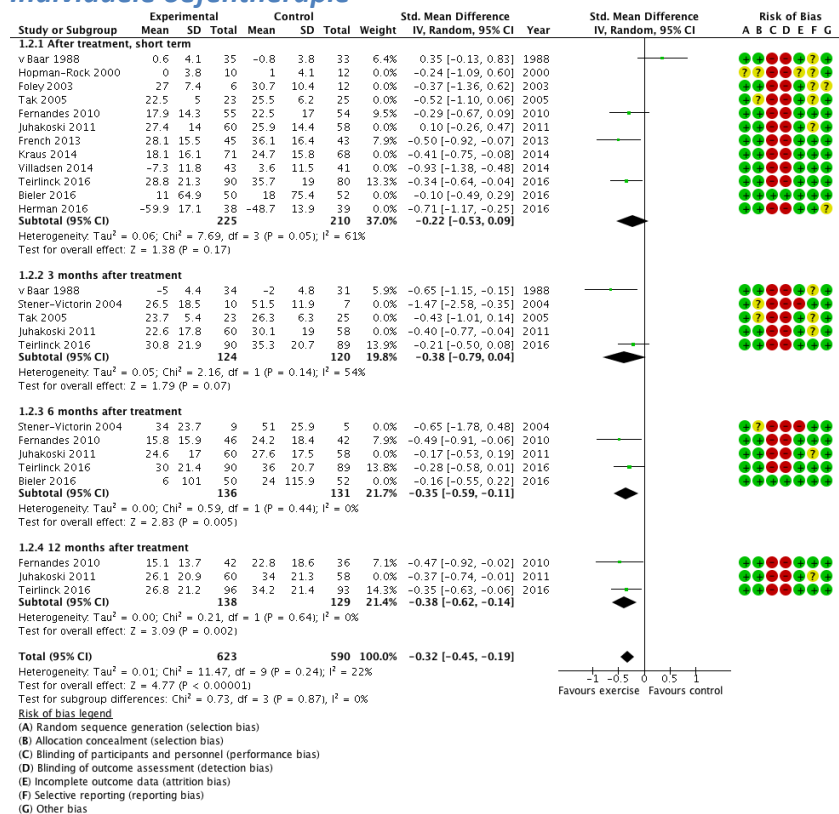
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

Functioneren

Oefentherapie in groepsverband

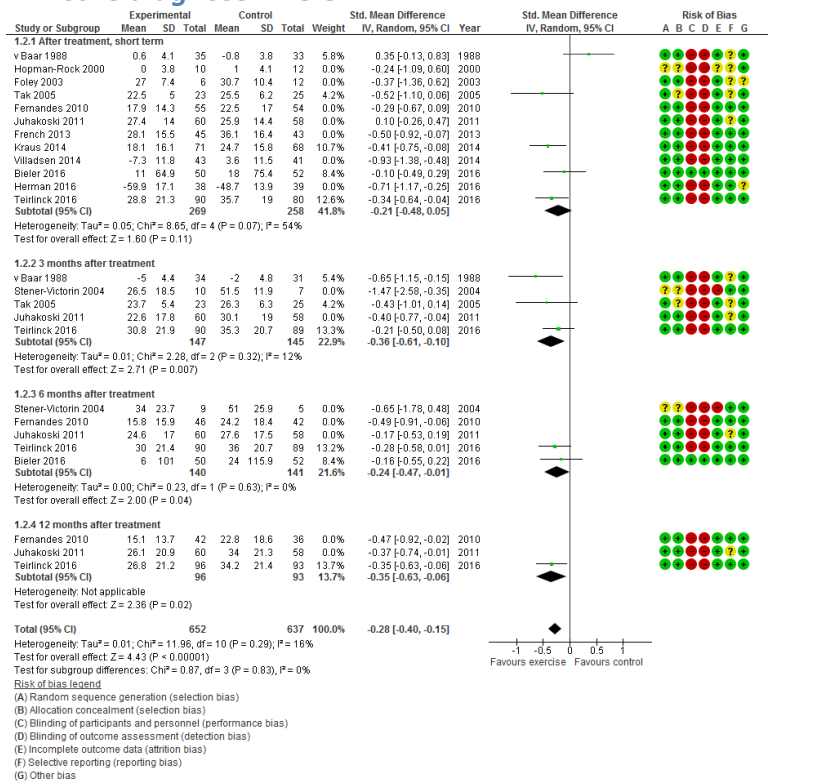


Individuele oefentherapie

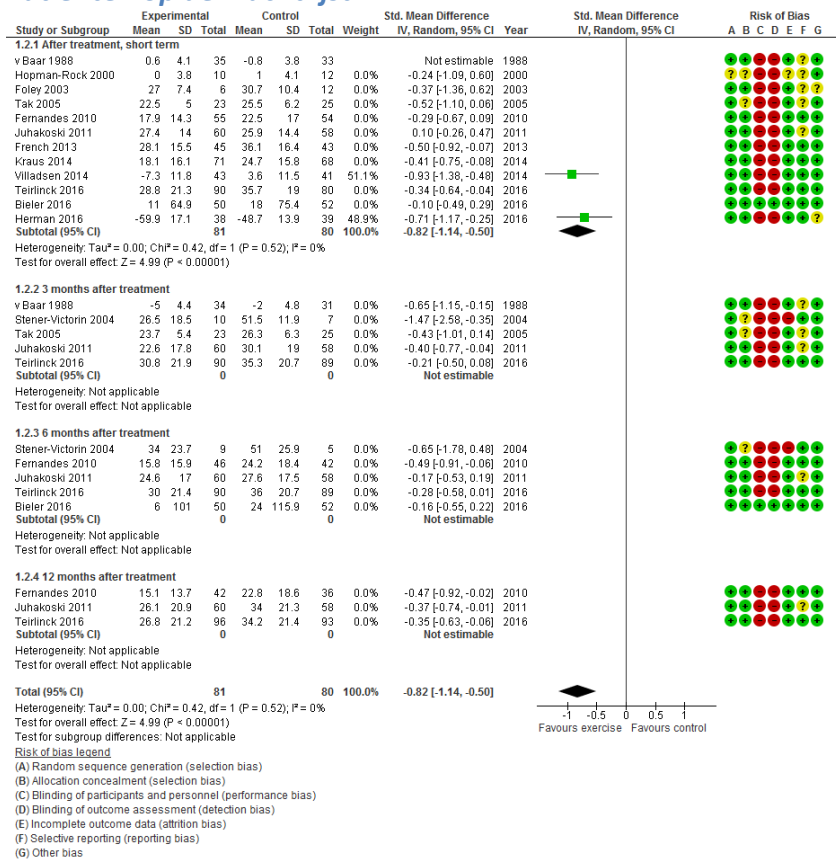


Functioneren

Klinische diagnose knie OA

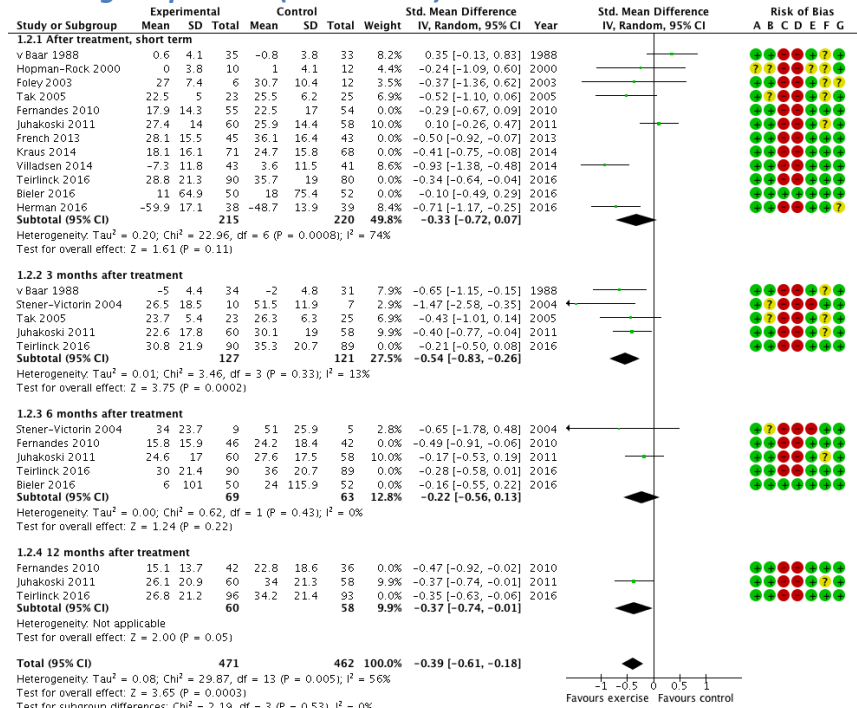


Patiënten op de wachtlijst



Functioneren

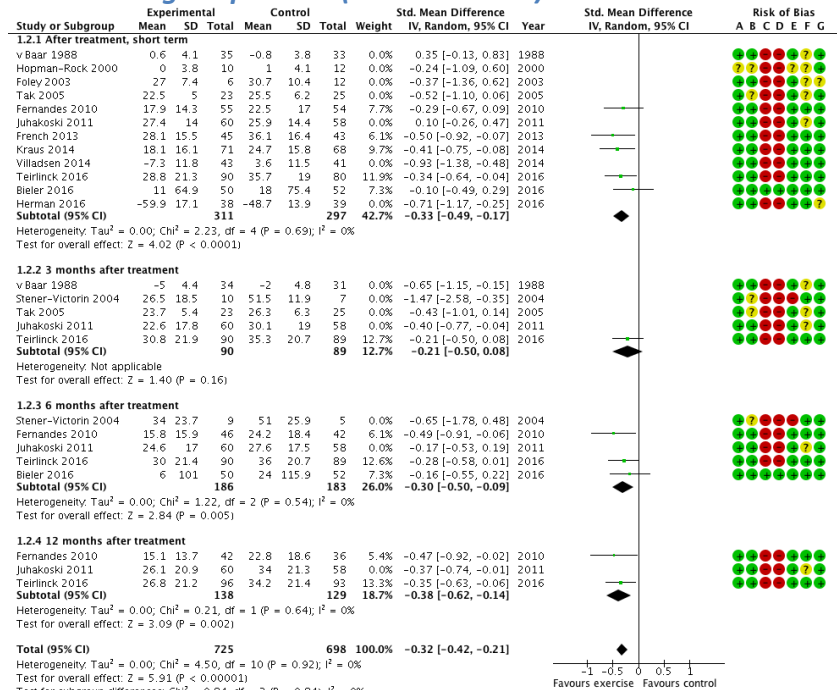
Volledige supervisie (alle sessies)



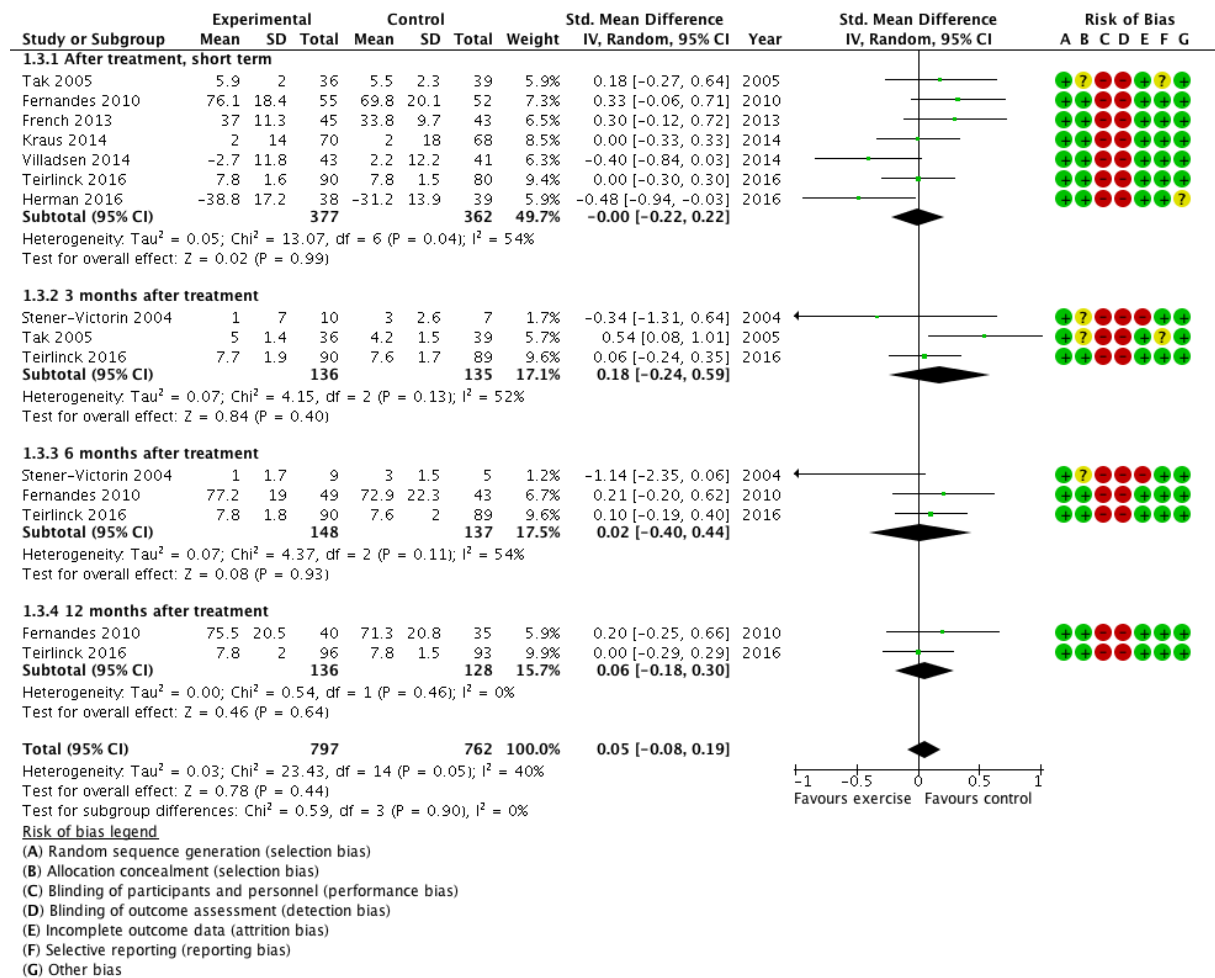
Risk of bias legend

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

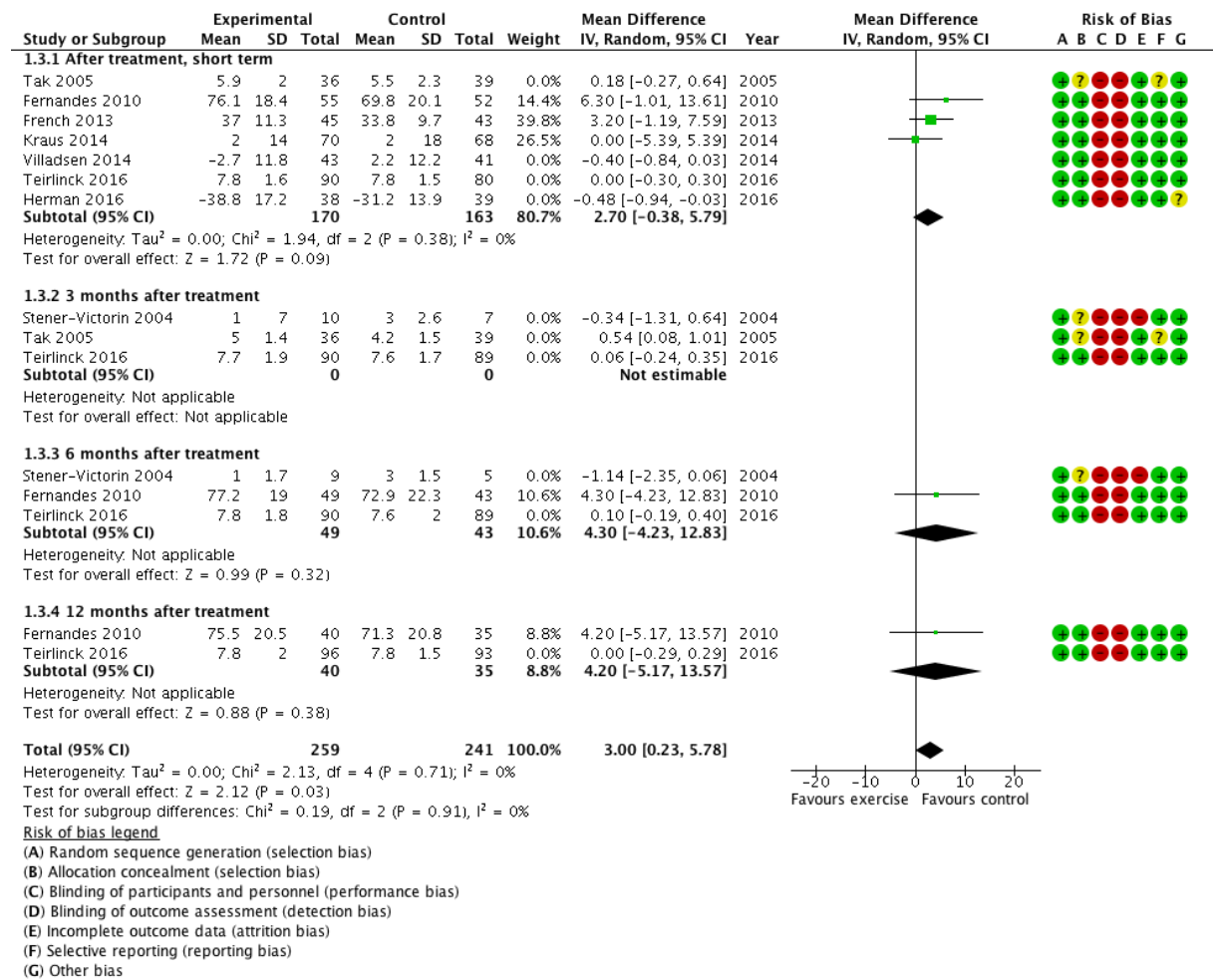
Niet-volledige supervisie (enkele sessies)



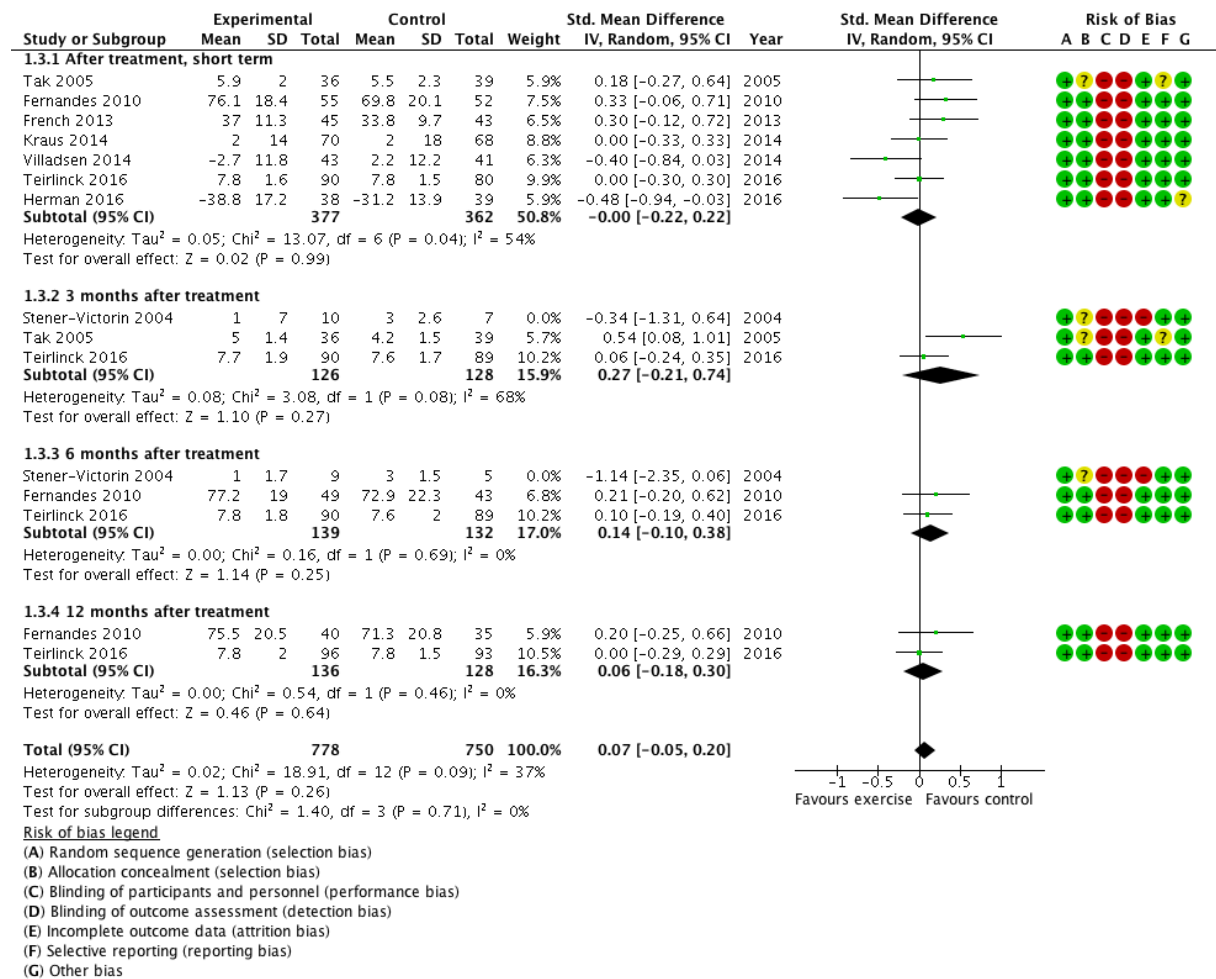
Kwaliteit van leven Alle studies



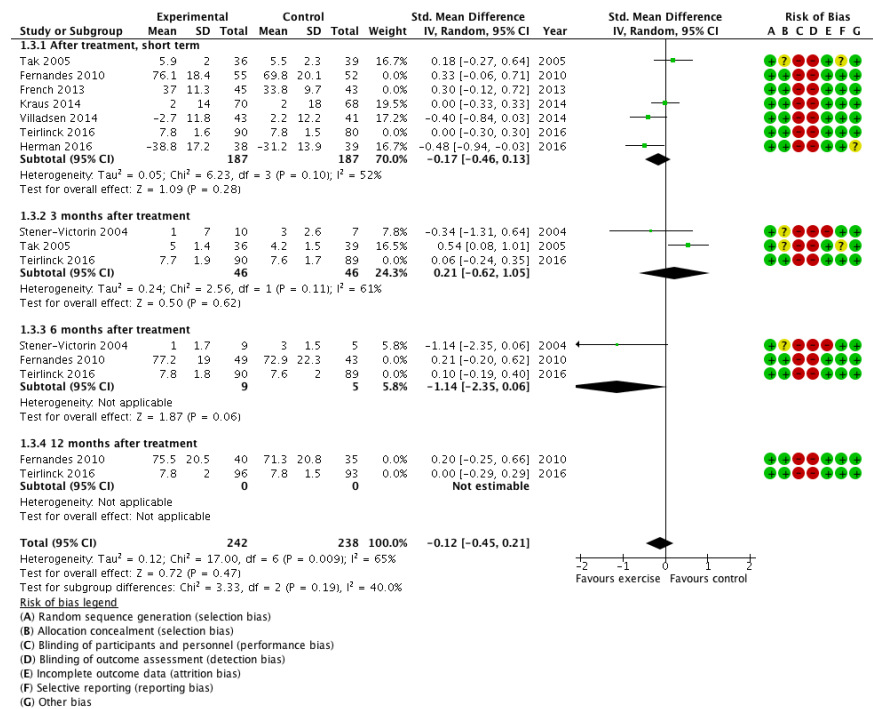
Kwaliteit van leven
Alleen studies met de SF-36



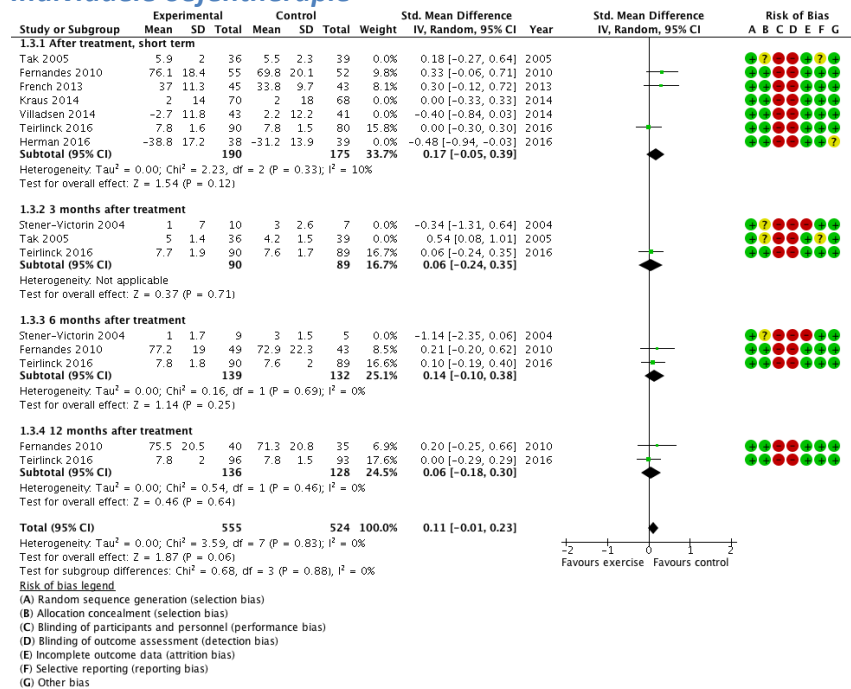
Kwaliteit van leven 'Land-based' oefentherapie



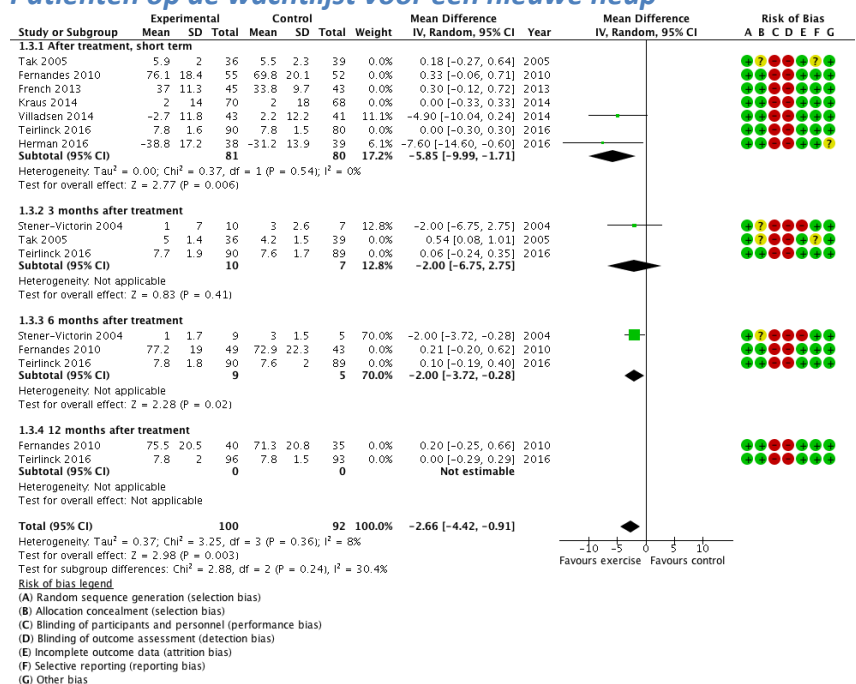
Kwaliteit van leven Oefentherapie in groepsverband



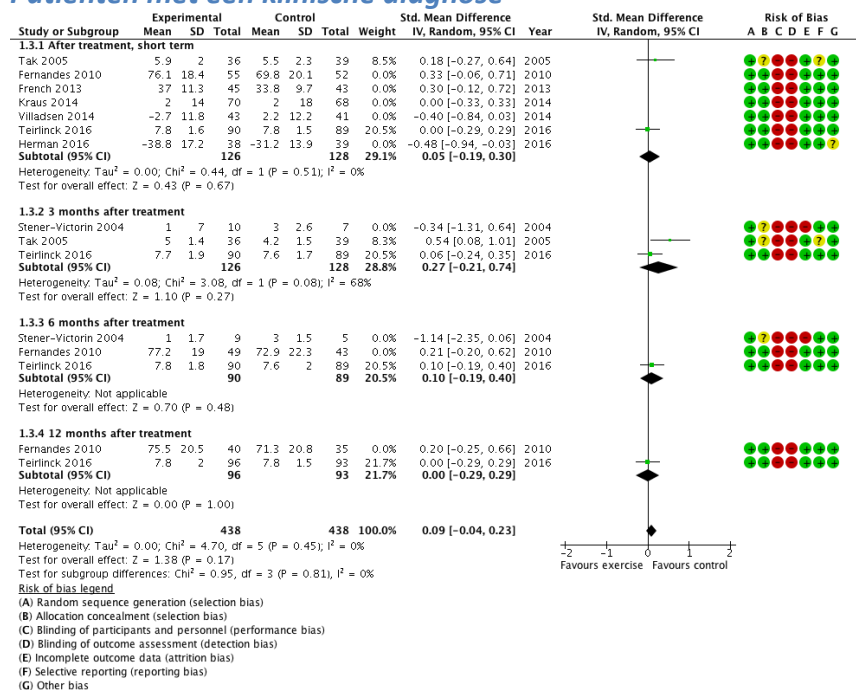
Individuele oefentherapie



Kwaliteit van leven Patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe heup

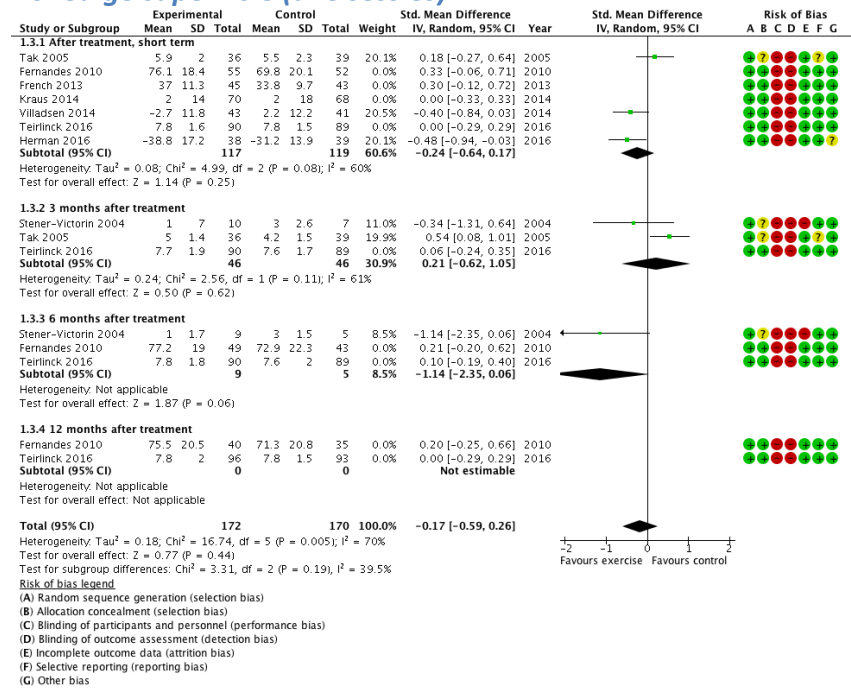


Patiënten met een klinische diagnose

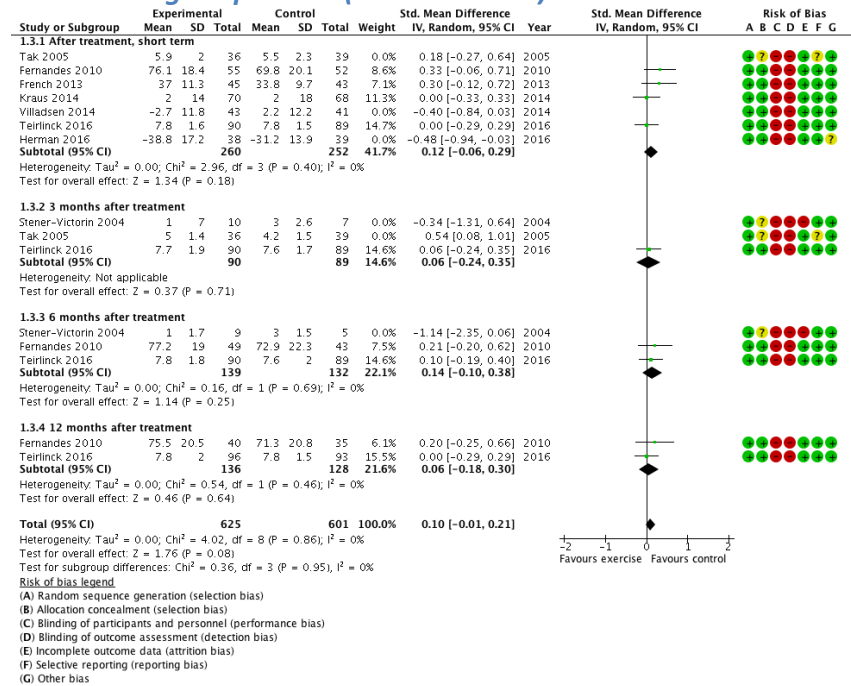


Kwaliteit van leven

Volledige supervisie (alle sessies)

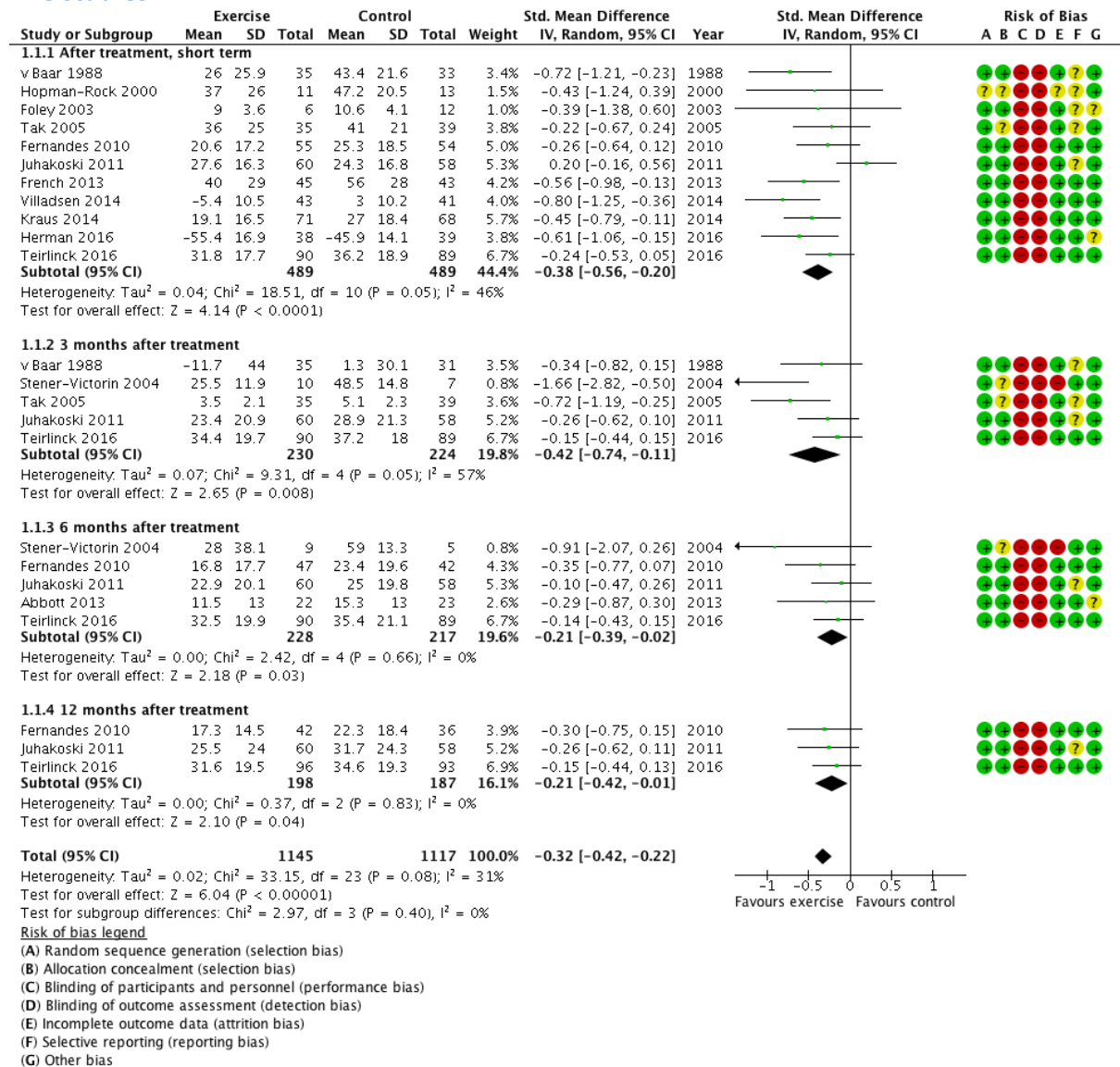


Niet-volledige supervisie (enkele sessies)



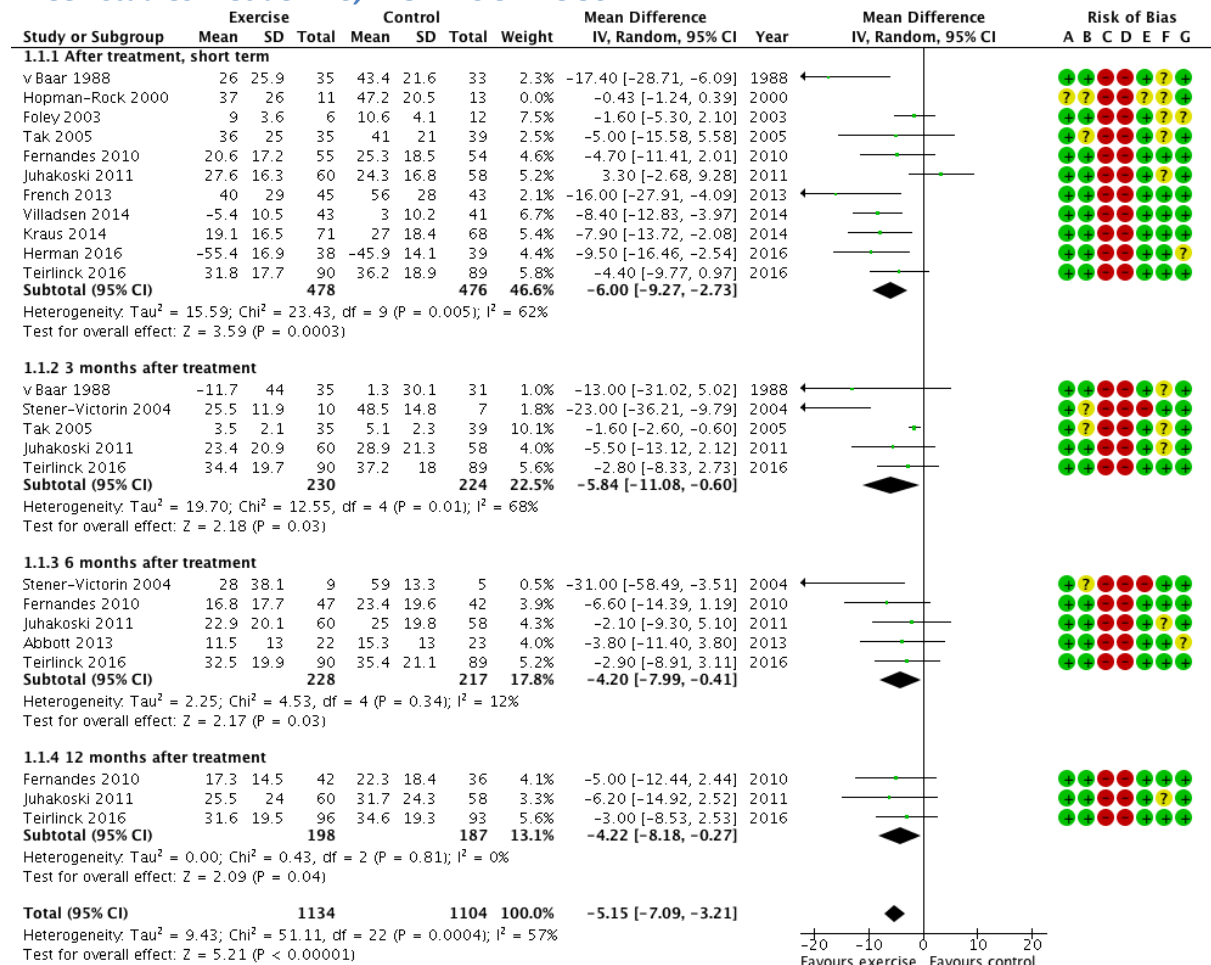
Pijn

Alle studies



Pijn

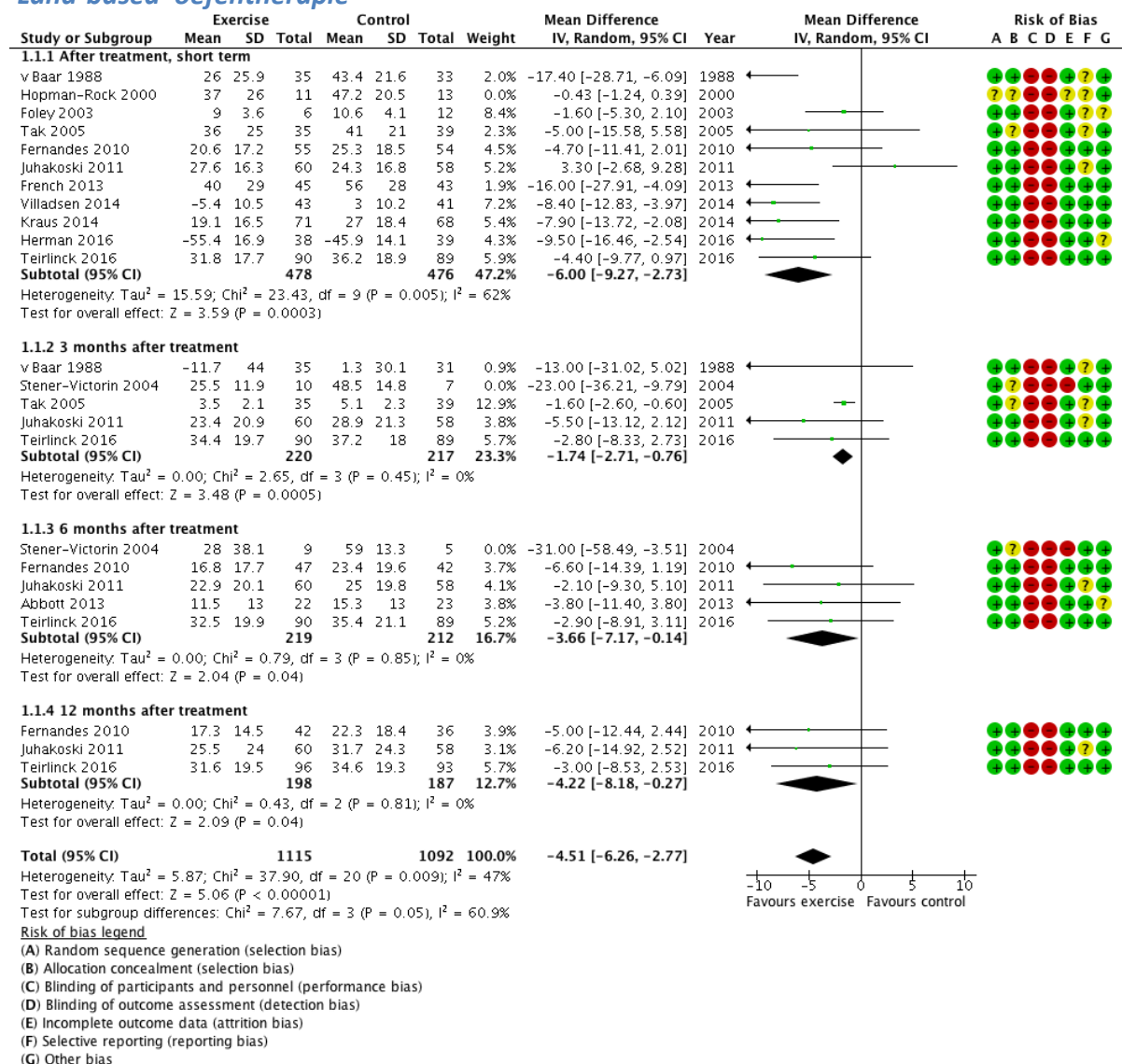
Alleen studies met de VAS, WOMAC en HOOS



Risk of bias legend

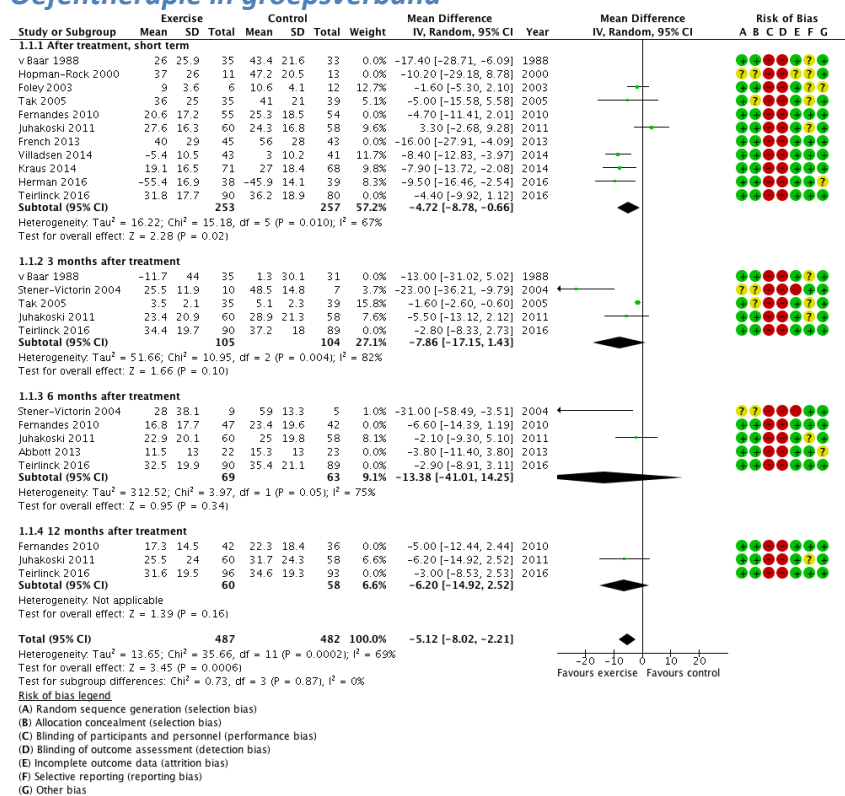
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

Pijn
'Land-based' oefentherapie

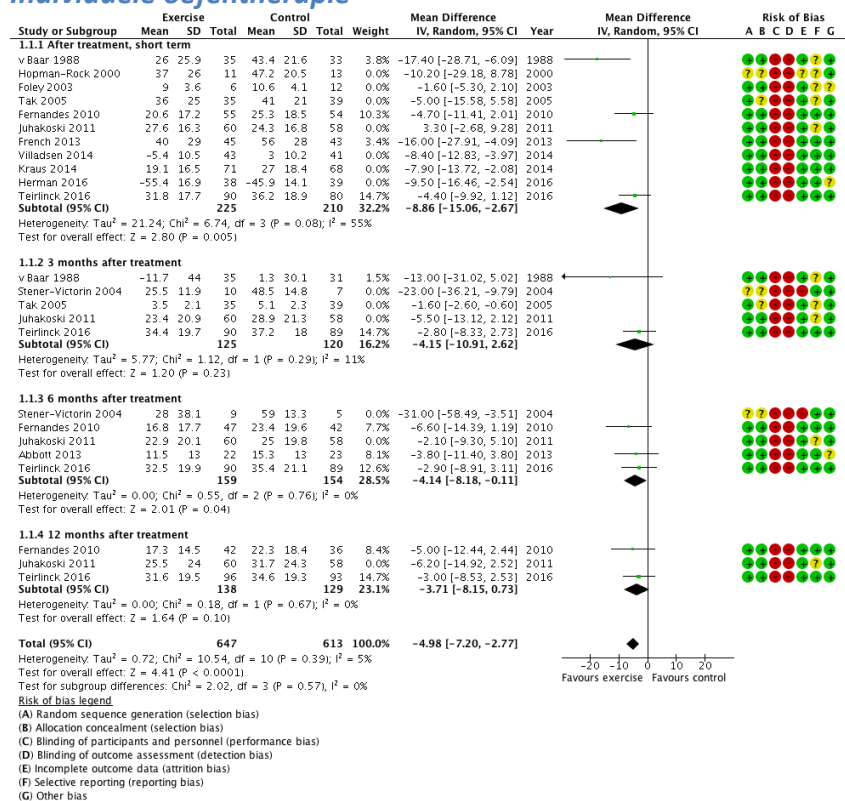


Pijn

Oefentherapie in groepsverband

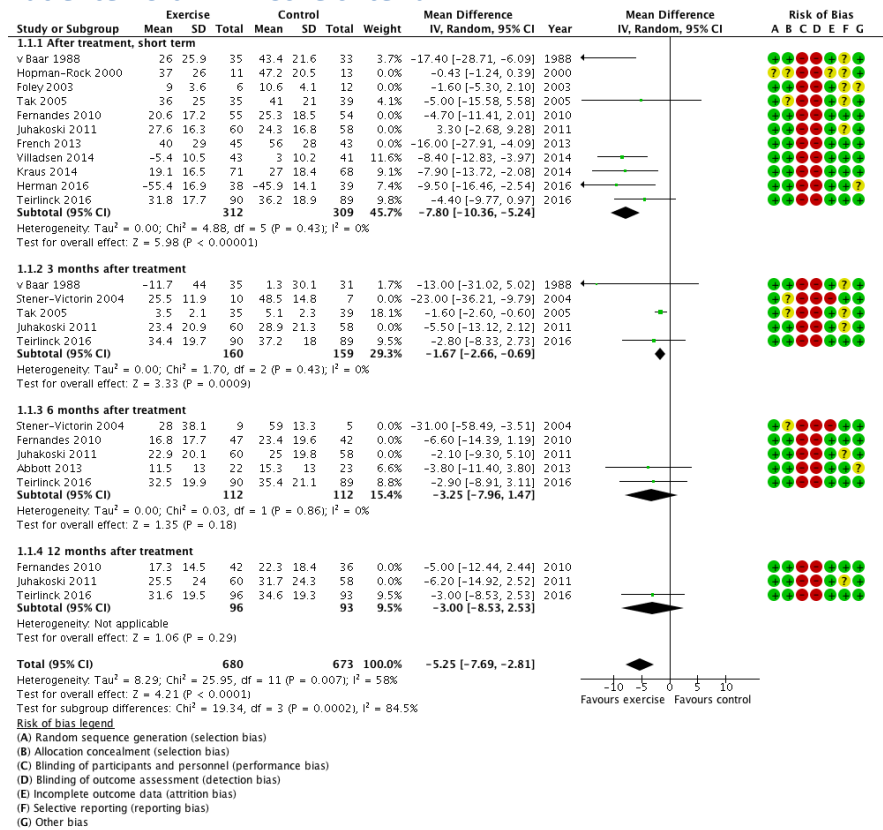


Individuele oefentherapie

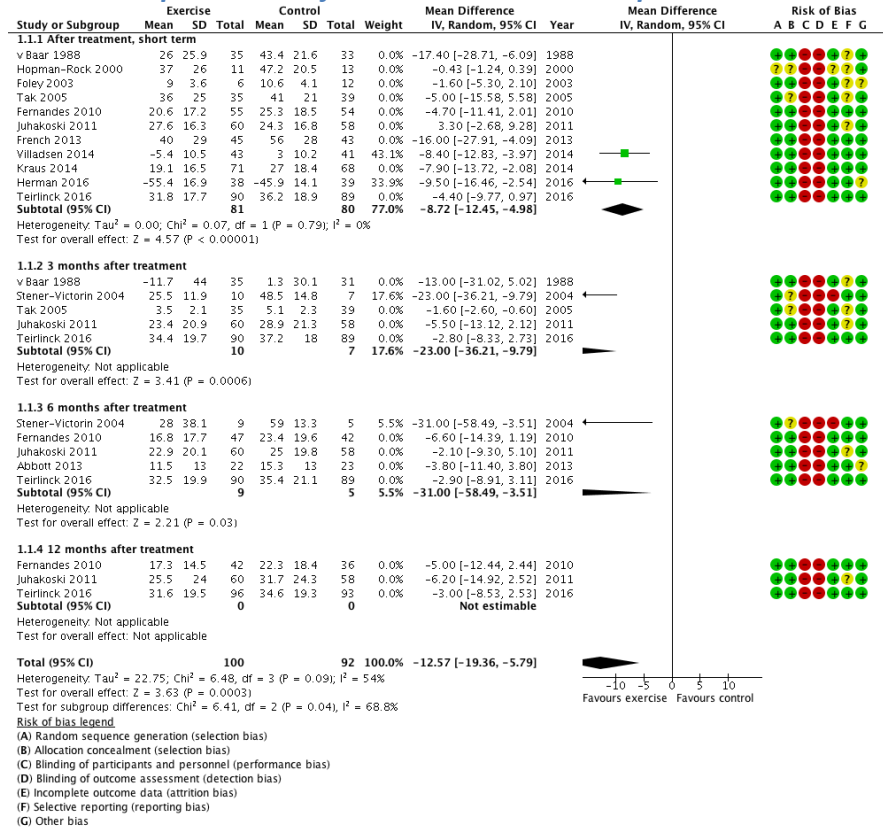


Pijn

Patiënten o b v klinische criteria

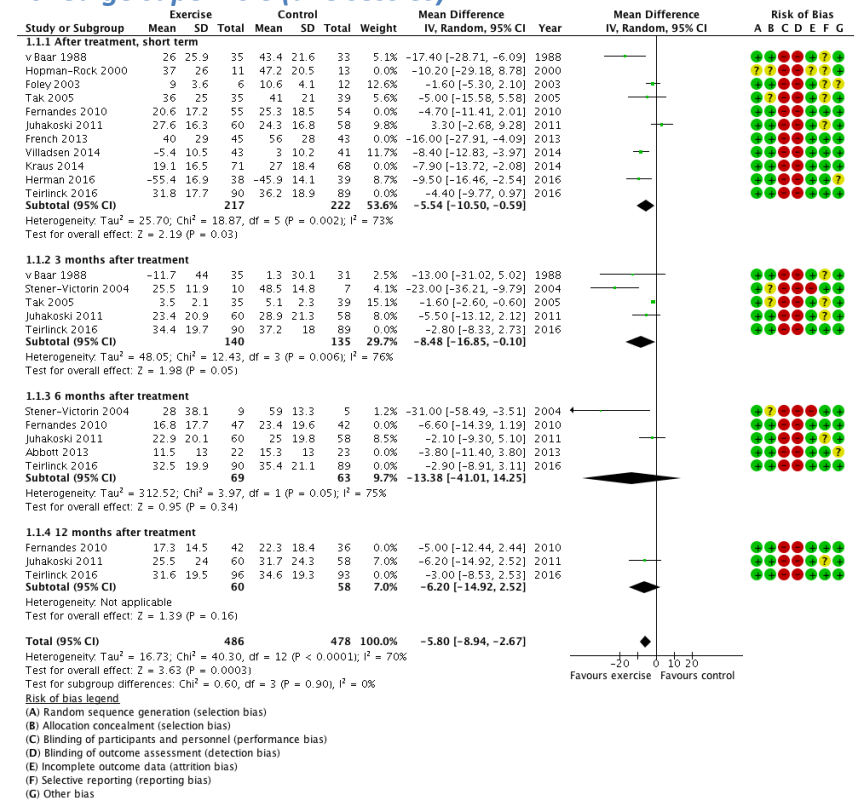


Patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe heup

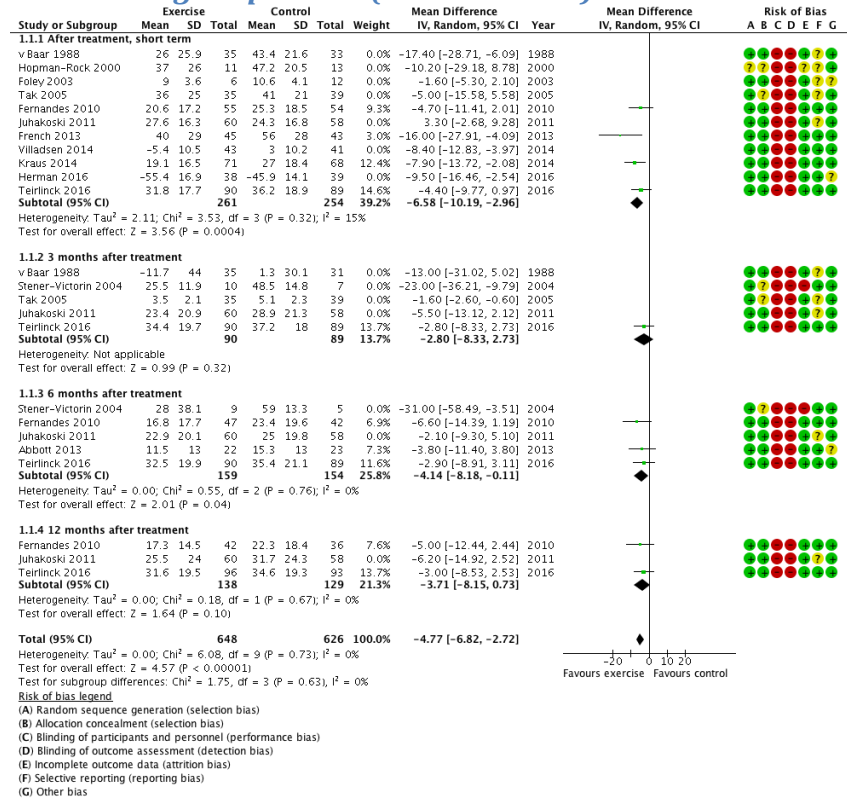


Pijn

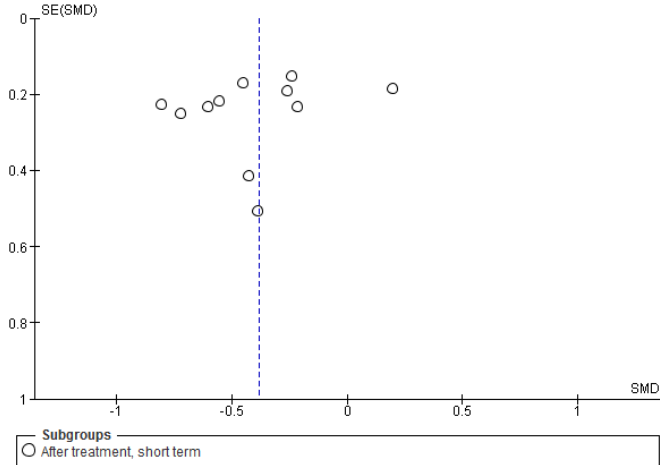
Volledige supervisie (alle sessies)



Niet-volledige supervisie (enkele sessies)



Publicatie bias, pijn



9.4. Appendix gedetailleerde resultaten knie artrose

9.4.1. Tabellen

Tabel 1: Studie karakteristieken studies knie OA

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Aquatic exercise			
Lund 2008 Knee OA (ACR), n=79 Low RoB	Aquatic exercise (n=27). 50 mins, 3x/ week for 8 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=27). No intervention Land based exercises (n=25). 50 mins, 3x/ week for 8 weeks. Mixed strengthening, endurance, balance, stretching, (groups, classes) 	After treatment at 8 weeks and 24 weeks: Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Lim 2010 Knee OA, KL-II+, BMI > 25, n=75 Unclear RoB	Aquatic exercise (n=26). 3 x/ week for 8 weeks . 50 mins duration, intensity at 65% of maximal heart rate. Exercise trainer	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=24). home-based quadriceps exercises, behavioral correction of daily activities and lifestyle Land based exercises (n=25). 3x/ week for 8 weeks. 50 mins duration, joint mobilization and strengthening exercise at 40% of 1 RM to 60% of 1 RM, general conditioning and knee-specific exercises. 	After treatment at 8 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36); Pain: (BPI, brief pain inventory; 11-pt)
Wang 2011 Knee OA clinical diagnosis + X-ray, n=84. Low RoB	Aquatic exercise (n=28). 60-minute flexibility and aerobic training class, 3 times a week for 12 weeks . Exercise trainer	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=28). No intervention Land based exercises (n=28). 60-minute flexibility and aerobic training class, 3 times a week for 12 weeks. 	After treatment at 12 weeks: Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
New			
Munnuka 2016 Mild knee OA (knee pain + K-L grade 1 or 2), n= 87 Low RoB	Exercise (n=43 (42)). Lower limb aquatic resistance training of 1 hour 3x per week for 16 weeks .	Control (n=44 (42)). Usual care, possibility of 2 sessions of 1 hour light stretching and relaxation during 16 weeks.	After treatment at 16 weeks: Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Land-based exercises			
Kovar 1992 Knee OA, X-ray, n=103. High RoB	Exercise (n=47). Supervised fitness walking / stretch / education, 8 weeks 3 × 60 minutes (groups, classes)	Control (n=45). Weekly telephone call regarding ADL function	After treatment at 8 weeks: Disability: (AIMS); Quality of life: no; Pain: (AIMS)
Schilke1996 Knee OA, rheumatol clinic, n=23 High RoB	Exercise (n=10). Strengthening bilateral knee extensors and flexors, 8 weeks 3x 1 hour (individual)	Control (n=10). No intervention	After treatment at 8 weeks: Disability: (OASI); Pain: (OASI)
Bautch 1997	Exercise (n=17 (15)). ROM/walking and	Control (n=17 (15)). 12 weekly education	After treatment at 12 weeks:

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Knee OA (ACR), n=34 High RoB	education classes (3x / week, 12 weeks program, individual).	classes	Disability: (AIMS); Pain: (VAS)
Ettinger 1997 Knee OA (clin + radiol ACR), n=439 Low RoB	a) Supervised aerobic exercise training (classes), 12 weeks 3 × 1 hour (n=146 (127, 116, 117)) + 15 mo home exercises b) Supervised resistance training (classes), 12 weeks 3 × 1 hour. (n=144 (133, 118, 120)) + 15 mo home exercises	Control (n=150 (132, 123, 127)). 3× monthly education classes, then monthly telephone calls	After treatment at 3 months and at 9 and 18 months: Disability: (FAST); Pain: (FAST) Only data on 18 months
Rogind 1998 Knee OA (ACR), KL-II+, n=25 High RoB	Exercise (n=11). Complex mix of exercises, 12 weeks , 2x 1 hour (groups, classes)	Control (n=12). No intervention	After treatment at 12 and 52 weeks: Disability: (AFI, algofunctional index); Pain: (VAS)
V Baar 1998 Knee OA (ACR), n=113 Low RoB	Exercise (n=54). Individual physiotherapy program (12 weeks , 17x, 30-minute sessions) + GP education	Control (n=59). General practitioner (GP) education	After treatment at 3 months: Disability: (IRGL); Pain: (VAS);
Maurer 1999 Knee OA (ACR), n=113 High RoB	Exercise (n=49). Unilateral quadriceps strengthening only, 8 weeks 3× 30 min / week (individual)	Control (n=49). 4 education classes	After treatment at 8 weeks, and 12 weeks: Responders: improvement 4-pt scale; (improved pain: 65% vs 36%; improved function, see Forrest plot); Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC). Alleen responder data, andere data uit de Cochrane review.
Peloquin 1999 Knee OA, KL <IV, age >50 yr, n=137 High RoB	Exercise (n=59). Supervised exercises, 12 weeks , 3× 60 min / week (groups, classes)	Control (n=65). 1 hr education classes, 2x / mo, 12 weeks	After treatment at 12 weeks: Disability: (AIMS); Pain: (AIMS)
Hopman-Rock 2000 Knee OA (?), n=91 Unclear RoB	Exercise (n=45). 6 weeks , 1x education + exercise, 60-minute classes (group).	Control (n=37). Waiting list	After treatment at 6 weeks: Disability: (IRGL-mobility); Pain: (VAS)
Fransen 2001 Knee OA (clin + radiol ACR), age >50 yr, n=126 Low RoB	Exercise (n=83). Individual or class-based exercise program, 16 sessions with muscle strengthening and aerobic components, 8 weeks program	Control (n=43). Waiting list	After treatment at 8 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-PCS); Pain: (WOMAC)
Gur 2002 Knee OA (radiographic KL-II or III), n=23 High RoB	Concentric + eccentric exercises (n=8). Individual exercise program (8 weeks), 24 sessions of strengthening extensors/flexors (Cybex).	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=6). No treatment, but 2 additional testing sessions during 8-week period Concentric exercises (n=9) 	After treatment at 8 weeks: Disability: (VAS); Pain: (VAS)

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Thomas 2002 Knee pain (clin OA), n=786 Low RoB Factorial design	Three supervised exercise groups (n=467): exercise alone, + telephone calls or + telephone and placebo. Daily muscle strength training, bilateral, with Theraband plus 4 home visits during first 8 weeks , then 1 visit per 6 months.	Three no exercise control groups (n=316). short (2-minute) monthly telephone call	At 4, 10, 16 and 22 months after treatment: Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC) Effect size = 0.20 – 0.25 op de verschillende meetmomenten.
Topp 2002 Knee OA (clin ACR), n=102 High RoB	Dynamic resistance training (n=35) Muscle strengthening (dynamic or isometric) with Theraband, 16 weeks 1 × 1hr/ week supervised (groups clinic), 2 × 1 hr at home	<ul style="list-style-type: none"> • Control (n=35). No intervention • Isometric resistance training (n=32) 	After treatment at 16 weeks: Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
Foley 2003 Knee OA, (radiol ACR), age >50 yr, n=70 Low RoB	Exercise (n=21). 18 x strengthening, ROM, 30- minute classes. Treatment period 6 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Control (n=20). telephone call every 2 weeks, waiting list. • Aquatic exercises (not separate for knee) 	After treatment at 6 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-12 MCS); (no data) Pain: (WOMAC)
Quilty 2003 Knee OA (clin + radiol ACR, KL>II, patellofemoral pain), n=87 Low RoB	Exercise (n=43 (40)). Exercises + taping; 9 physiotherapy sessions for 10 weeks	Control (n=44 (43)). Standard care	At 5 and 12 months Disability: (WOMAC) Pain: (VAS)
Keefe 2004 Knee OA (clin), married, n=34 High RoB	Exercise (n=16). Supervised group training sessions for 12 weeks , 3 × 1 hour (groups).	<ul style="list-style-type: none"> • Control (n=18). Standard care • Spouse assisted coping skill training (n=18) • Spouse assisted coping skill training + exercises (n=20) 	After treatment at 12 weeks Disability: only psychological disability; Pain: (AIMS)
Messier 2004 Knee OA (ACR, KL-I-III), n=316 ADAPT-trial Low RoB	Exercise (n=89). Strengthening and aerobic walking (4 months), then telephone monitored home exercise program (14 mo)	<ul style="list-style-type: none"> • Control (n=78). Healthy lifestyle: 3- monthly education meetings re weight loss and exercise with follow-up telephone monitoring (about 8 calls) • Diet, (n=82) • Diet + exercise, (n=76) 	At 6 and 18 months Disability: (6MWT); Pain: (WOMAC)
Thorstensson 2005 Knee OA, (radiol ACR, KL-III+), age: 35-65, n=61 Unclear RoB	Exercise (n=30). Intensive muscle strengthening program, 6 weeks 2 × 1 hour (groups, classes).	Control (n=31). Waiting list for 6 months	After treatment at 6 and 26 weeks Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Hay 2006, Persistent knee pain referred from GP, age > 55 years, n=217 Unclear RoB	Exercise (n=93). Exercise advice and access to 3-6 sessions with physiotherapist over a 10-week period	Control (n=89). advice/education leaflets with 1 follow-up telephone call	After treatment at 12 weeks and 6 and 12 months Responders: (5-point scale (zie forrest plot); OMERACT-OARSI: 6 mo: 17.4% vs 11.9%);

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
			Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC; HADS) Medicatie gebruik
Hurley 2007 Persistent knee pain referred from GP, clin knee OA, age > 50 years, n=418 Low RoB, cluster RCT	ESCAPE knee pain: exercises, education, self-management and coping strategies, 6 weeks , 2x 45 min/ week 1. Group sessions (n=132) 2. Individual (n=146)	Control (n=140). Usual primary care (most given analgesics, very few participants referred for other interventions)	After treatment at 6 and 24 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (EQ-5D); Pain: (WOMAC) Alleen data op 6 weken
Yip 2007 Knee OA (clin ACR), age > 50 years, n=182 High RoB	Exercise (n=77 (79, 67)). ASMP (Arthritis Self-Management Program) + three types of exercise (stretching / walking / Tai Chi), 6 weeks , 1x 120 minutes (15 minutes for exercise) (group).	Control (n=94 (70,53)). No intervention	At 7 and 23 weeks Disability: HAQ; Pain: (VAS)
Doi 2008 Knee OA, (ACR, osteofyts on X-ray), age > 50 years, n=142 Unclear RoB	Exercise (n=72 (63)). Supervised home exercises, 4 sets of 20 reps (knee extension in sitting) daily. Treatment 8 weeks?	Control (n=70 (58)). NSAIDs 3x daily until 'no longer required'	After treatment at 8 weeks Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36); Pain: (VAS)
Jan 2008 Bilateral knee OA (ACR, KL <IV), n=102 High RoB	High resistance training (n=34), 3 x 8 reps, 8 weeks , 3 x 30 minutes; 10 minutes cycling warmup, 10 minutes cold pack knee post session (individual).	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=30). Health education Low resistance training (n=38). (knee extensors and flexors), 10%1RM, 10 x 15 reps, 8 weeks 3 x 50 minutes; 10 minutes cycling warmup, 10 minutes cold pack knee post session 	After treatment at 8 weeks Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
Lim 2008 Tibiofemoral knee OA (ACR), n=107 Unclear RoB	Exercise (n=53). Quadriceps strengthening exercises (supervised, home based), 2 x 10 reps (weeks 1-2), 3x 10 reps (weeks 3-12), 5 days a week. (individual), 12 weeks .	Control (n=54). No intervention	After treatment at 13 weeks Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
Lund 2008 Knee OA (ACR), n=79 Low RoB	Exercise (n=25). Land-based exercise, mixed strengthening, endurance, balance, stretching, 8 weeks 2x 50 minutes (groups, classes).	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=27). No intervention Aquatic exercise (n=27). 50 mins, twice per week for 8 weeks 	After treatment at 8 weeks and 24 weeks Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Jan 2009 Persistent bilateral knee pain (ACR), KL < IV, n=106 Unclear RoB	Exercise (n=36). Progressive weight bearing quadriceps strengthening (sitting, using EN-Dynamic resistance device), 4 x 6 reps commencing at 50% RM, increasing to 70% RM, 8 weeks 3 x 30 minutes (individual).	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=30). No intervention Exercise (n=35) Progressive non-weight bearing quadriceps , 8 weeks 3x 30 minutes 	After treatment at 8 weeks Disability: (WOMAC)
Lin 2009 Knee OA (ACR, KL <IV), age > 50,	Quadriceps strengthening exercises (n=36), 8 weeks , 3 x 50 minutes	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=36). No intervention Proprioception exercises (n=36), 8 	After treatment at 8 weeks Disability: (WOMAC);

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
n=108 Low RoB		weeks 3 × 50 minutes (individual).	Pain: (WOMAC)
Bennel 2010 Knee OA (ACR, KL-II+), medial tibiofemoral compartment, n=89 Low RoB	Exercise (n=45 (39)). Muscle strengthening, 7 sessions of 15-30 minutes plus home exercise program with cuff weights/Theraband (5× per week) (individual). 12 week treatment	Control (n=44). Waiting list	After treatment at 12 weeks Responders: Improvement (11-pt NRS) Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
Lim 2010 Knee OA, KL-II+, BMI > 25, n=75 Unclear RoB	Supervised exercises (n=25). 3x/ week for 8 weeks . 50 mins duration, joint mobilization and strengthening exercise at 40% of 1 RM to 60% of 1 RM, general conditioning and knee-specific exercises	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=24). home-based quadriceps exercises, behavioral correction of daily activities and lifestyle Aquatic exercise (n=26). 3 x/ week for 8 weeks. 50 mins duration. Exercise trainer. 	After treatment at 8 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36); Pain: (BPI, brief pain inventory; 11-pt)
Salli 2010 Knee OA (ACR), KL-I or II, sedentary life, age 45 – 65, n=75 High RoB	Exercise (n=47). <ul style="list-style-type: none"> Concentric-eccentric exercise program (8 weeks, 3x 60 minutes individual, used isokinetic dynamometer) + PRN paracetamol to max 2 grams per day Isometric exercise program (8 weeks, 3x 60 minutes individual, used isokinetic dynamometer) + PRN paracetamol to max 2 grams per day 	Control (n=24). PRN paracetamol to max 2 grams per day .	After treatment and at 8 and 20 weeks Disability: (WOMAC); Pain: (VAS) Data from Cochrane review
Wang 2011 Physician diagnosis of (knee) OA, age > 55 years, n=84 Low RoB	Land based exercises (n=28/26). 60-minute flexibility and aerobic training class (PACE-program), 3 times a week for 12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=28/26). No intervention Aquatic exercise (n=28). 60-minute flexibility and aerobic training class, 3 times a week for 12 weeks. 	After treatments at 12 weeks: Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS);
Bruce-Brand 2012 KL-III+, age 55-75 years, n=41 Unclear RoB	Exercise (n=14 (10)). Resistance training lower limb, 6 weeks 2 × 30minutes supervised plus 1 × 30minutes unsupervised (individual).	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=13 (6)). Standard care Neuromuscular electrical stimulation (n=14) 	After treatment at 8 and 14 weeks Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36 PCS); Pain: WOMAC)
Kao 2012 Knee pain, age > 50 years, morning stiffness < 30 minutes or crepitus, osteophytes on x-ray, n=259 Cluster-randomised Unclear RoB	Exercise (n=126 (114)). Classes 10-15 participants, education/discussion plus exercise. Stretching and strengthening 'whole body muscles, especially lower limbs, 4 weeks 1 × 20 minutes	Control (n=110 (91)). No intervention	After treatment at 4 and 8 weeks: Disability: (WOMAC); Quality of life: (HRQOL); Pain: (HRQOL) Data op 8 weken is post treatment
Salacinsky 2012	Exercise (n=19 (13)). Aerobic cycling (modified	Control (n= 18 (15)). Waiting list	After treatment at 12 weeks:

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Knee pain, KL-I to III, flexion > 90 degrees, n=37 Unclear RoB	'spinning,' 70% maximum heart rate) 12 weeks 2x 60 minutes (groups, classes)		Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Simao 2012 Knee pain (ACR), KL-II+, n=35 Unclear RoB	<ul style="list-style-type: none"> Squat exercises on a vibratory platform (n=11) Cycle (70% maximum heart rate) and squatting exercises (n=12) (progressive 20x 6 reps), 12 weeks 3x 30 minutes 	Control (n=12). Telephone calls to confirm adherence to routine activities, i.e. not starting exercise program	After treatment at 12 weeks: Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
Abbott 2013 Knee OA (ACR), n=116 Low RoB	Exercise (n=29). Exercise (aerobic plus strengthening plus neuromuscular control): 9 sessions x 50 minutes plus home program (3 x per week). Treatment period 4 months .	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=28). Usual care (general practitioner) Manual therapy (n=). 9 sessions x 50 minutes (over 16 weeks) plus home program (3 x per week) Exercise plus manual therapy (n=). 9 sessions x 50 minutes plus home program (3 x per week) 	At 12 months: Responder: OMERACT-OARSI (voor heup en knie samen) Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36 PCS); geen data knie apart) Pain: (WOMAC)
New			
Ay 2013 Bilateral knee OA (ACR) n= 60 Unclear RoB	Home exercises (n=20). After visual demonstration, written material and learning the exercises under the supervision of a physiotherapist. Isometric and isotonic quadriceps exercises, straight leg raising exercises, 1x per day for 3 months .	<ul style="list-style-type: none"> Home exercises after written material, no contact with physiotherapist (n=20). Home exercises after written material and learning the exercises under the supervision of a physiotherapist (n=20). Isometric and isotonic quadriceps exercises, straight leg raising exercises, 1x per day for 3 months.	After treatment at 1 and 3 months: Disability: (WOMAC); Pain: (VAS, WOMAC)
Kudo 2013 Knee OA (ACR, K-L ≥1), females, n=209 High RoB	Exercise (n=81) under the direct guidance of a physiotherapist. Group based exercises. Stretching, riding an exercise bike, muscle strength and stabilization exercises during 90 minutes, for 12 weeks .	Control (n=128 (122)). Home based exercises. Stretching, muscle strengthening and stabilization exercises 2x per week for 3 months .	After treatment at 3 months: Responders: (≥6 points increase in WOMAC); Disability + Pain: (WOMAC-index); Alleen responders
Messier 2013 Knee OA (pain + K-L-II-III), age >55 years, obese (BMI>27), n= 454 Unclear RoB	Exercise only (n=150 (130, 134)). Aerobic and strength training for 1 hour 3x per week for 18 months. First 6 months center-based, after this participants could choose for center-based, home-based or a combination.	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=152 (123, 129)). Diet only. Intensive weight loss intervention. Exercise + diet (n=152 (138, 136)). 	After treatment at 6 and 18 months: Responders: (nr of people with pain score of 0 or 1 (no pain)); Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36-PCS); Pain: (WOMAC)
Wortley 2013	Exercise (n=15 (13)). Resistance training 1 hour	Control (n=9 (6)). Telephone contact	After treatment at 10 weeks:

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Knee OA (ACR), n= 39 High RoB	2x per week for 10 weeks .	once during 10 weeks. • Tai Chi (n=15 (12)), 1 hour 2x per week for 10 weeks.	Disability: (WOMAC); Pain: (WOMAC)
Henriksen 2014 Knee OA (clin+rad), n= 60 Unclear RoB	Exercise (n=31 (25)). Group based sessions of 1 hour 3 per week for 12 weeks , including strength and coordination exercises of trunk, hips and knees.	Control (n=29 (23)). Waiting list.	After treatment at 12 weeks: Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Multanen 2014 (Koli 2015) Mild knee OA (clin OA + K-L<III), n= 80 Unclear RoB	Exercise (n=40 (36)). Aerobic/step-aerobic training during 55 minutes 3x per week for 12 months .	Control (n=40). Group meetings with education on healthy lifestyles and stretching exercises every 3 months for 12 months.	After treatment at 12 months: Disability: (WOMAC, KOOS); Quality of life: KOOS; Pain: (WOMAC, KOOS)
Rosedale 2014 Knee OA (ACR), patients at waiting list for TKR, n= 180 Low RoB	Exercise (n=120 (93,79)). Mechanical Diagnosis and Therapy (MDT), 4-6 sessions during 2 weeks , in which a physical therapist used the first 2-3 sessions for subgrouping patients in a derangement group or non-responder group, which designated the kind of strengthening and aerobic exercises for the follow-up sessions.	Control (n=60 (53,45)). Usual care.	After treatment at 2 weeks and 3 months: Responders: (nr of patients with improvement > MDC); Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Villadsen 2014 Knee or hip OA (scheduled for TJR because of symptomatic OA), n= 81 Low RoB	Exercise +education (n=41 (81)). Neuromuscular training 1 hour 2x per week for 8 weeks . Education consisted of written information, also on various exercises.	Control (n=40 (72)). Education consisted of written information, also on various exercises.	After treatment at 2 months: Responders: (≥15% improvement in KOOS ADL); Pain: 32 vs 25%; Disability: (KOOS); Quality of life: (KOOS); Pain: (KOOS)
Christensen 2015 Knee OA (ACR), n= 192 Low RoB	Exercise (n=64 (52)). 1 hour session 3x per week during 52 weeks . All participants went through 16-week intensive dietary weight loss intervention prior to allocated intervention.	• Control (n=64 (52)). Usual care, waiting list. • Dietary program (n=64 (55)). 1 hour session per week for 52 weeks. All participants went through 16-week intensive dietary weight loss intervention prior to allocated intervention.	After treatment at 68 weeks: Responders: (OMERACT/OARSI responder criteria); Disability: (VAS, KOOS); Quality of life: (SF-36, KOOS); Pain: (VAS, KOOS) Nieuwe knie: 1/64 (1.5%) versus 2/64 (3.1%)
Da Silva 2015 Knee OA (ACR), n= 41 Unclear RoB	Exercise (n= 19 (15)) + education. Rehabilitation program 1 hour 2x per week for 8 weeks .	Control (n= 22 (15)). Education.	After treatment at 8 weeks: Disability: (Lequesne algofunctional index); Quality of life: (SF-36); Pain: (Lequesne algofunctional index)
Huber 2015	Exercise (n=22 (21)). Preoperative	Control (n=23 (19)). Education.	After treatment (1 week preoperative):

Study	Intervention	Control	Timing and outcome measures
Knee OA (on waiting for TKR), n= 45 Low RoB	neuromuscular training + education. Group-based sessions 2x per week for 4-12 weeks .		Disability: (KOOS); ES=1.3 (95%CI: -10.1; 12.8 Quality of life: (SF-36, EQ-5D, KOOS); ES=5.5 (95%CI: -7.2; 18.1 Pain: (KOOS). ES=-2.3 (95%CI: -12.4; 7.9 Geen data in forest plots.
Jorge 2015 Knee OA (ACR), only women, n= 60 Low RoB	Exercise (n=29). Progressive resistance exercises 2x per week for 12 weeks .	Control (n=31 (28)). Waiting list.	At 6 and 12 weeks: Responders: (Global improvement); Disability: (WOMAC); Quality of life: (SF-36); Pain: (VAS, WOMAC) Medicate gebruik
Samut 2015 Knee OA (ACR, K-L grade 2 or 3), n= 42 High RoB	Exercise (n=14). Aerobic exercises on a treadmill 3x per week for 6 weeks . Acetaminophen use when needed.	<ul style="list-style-type: none"> Control (n=13). Education. Acetaminophen use when needed Exercise (n=15 (13)). Isokinetic exercises 3x per week for 6 weeks. Acetaminophen use when needed. 	After treatment at 6 weeks: Disability: (WOMAC); Pain: (VAS, WOMAC)
Segal 2015 Knee OA (pain + rad), n= 58 Low RoB	Exercise (n=35 (36, 29)). Gait training sessions of 45 minutes 2x per week for 12 weeks by physiotherapist. Encouraged to continue training thereafter.	Control (n=22 (21, 19)). Usual care.	After treatment at 3, 6 and 12 months: Disability: (LLFDI); Pain: (KOOS)
Bennell 2016 Knee OA (ACR), n= 222 Low RoB	<ol style="list-style-type: none"> Exercise only. Quadriceps, hamstrings and hip abductor muscles strengthening 4x per week for 12 weeks and 3 times per week thereafter (n=75 (67,61)). Exercise + pain coping skills training (n=73 (69, 60,64)). Exercise in combination with 10 session of pain coping skills training. 	Pain coping skills training only, 10 sessions in 12 weeks (n=74 (66,60,61)).	After treatment at 12, and 32 and 52 weeks: Responders: (Global change improvement; 11 pt NRS); Disability: (WOMAC); Quality of life: (AQoL-6D); Pain: (VAS, WOMAC) Nieuwe knie: 1/61 (1.5%) in controle groep

Low RoB: randomization appropriate + concealed + ITT; high RoB: < 3 items low risk; moderate RoB: all else

Tabel 2: Subgroepen Knie OA

Studie	Populatie alleen klinische OA, light, Volledig, wachtlijst TK	Interventie (land, water)	Interventieduur	Interventie (groep, individueel)	Interventie, mate van supervisie^s	Controle interventie
Lund 2008	ACR (klinisch)	Beide	Water: 8 weken	Groep	Volledig	No intervention
Lim 2010	ACR (K&L II+)	Beide	Water: 8 weken	Groep	Volledig	Home based exercises
Wang 2011	ACR: clinical + radiological diagnosis	Beide	Water: 12 weken	Groep	Volledig	No intervention
Munukka 2016	ACR: clinical + radiological diagnosis (K&L I/II)	Water	16 weken	Groep	Volledig	Usual care evt home exercises
Kovar 1992	X-ray	Land	8 weken	Groep	Volledig	No intervention, weekly telephone call
Schilke 1996	Rheumatol clinic	Land	8 weken	Individueel	Volledig	No intervention
Bautch 1997	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	12 weken	Individueel	Volledig	Education
Ettinger 1997	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	12 weken	Groep	Volledig	Education
Rogind 1998	ACR (K&L III/IV)	Land	12 weken	Groep	Volledig	No intervention
V Baar 1998	ACR (klinisch)	Land	12 weken	Individueel	Volledig	GP-education
Maurer 1999	ACR (K&L I,II or III)	Land	8 weken	Individueel	Volledig	Education
Peloquin 1999	ACR (K&L I,II or III)	Land	12 weken	Groep	Volledig	Education
Hopman-Rock 2000	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	6 weken	Groep	Volledig	Waiting list
Fransen 2001	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	8 weken	Beiden (2 aparte groepen)	Volledig	Waiting list
Gur 2002	ACR (K&L II/III)	Land	8 weken	Individueel	Volledig	No intervention

Studie	Populatie alleen klinische OA, light, Volledig, wachtlijst TK	Interventie (land, water)	Interventieduur	Interventie (groep, individueel)	Interventie, mate van supervisie [§]	Controle interventie
Thomas 2002	ACR (klinisch)	Land	8 weken	Individueel	Niet-volledig	No intervention, weekly telephone call
Topp 2002	ACR (klinisch)	Land	16 weken	Groep	Niet-volledig	No intervention
Foley 2003	Radiol ACR	Land	6 weken	Groep	Volledig	Waiting list, weekly telephone call
Quilty 2003	ACR: clinical + patellofemoral radiological diagnosis	Land	10 weken	Individueel	Volledig	Usual care
Keefe 2004	ACR (klinisch)	Land	12 weken	Groep	Volledig	Usual care
Messier 2004	ACR (K&L I-III)	Land	16 weken	Groep	Niet-volledig	Education + telephone calls
Thorstensson 2005	ACR (K&L III/IV)	Land	6 weken	Groep	Volledig	Waiting list
Hay 2006	ACR (klinisch)	Land	10 weken	Individueel	Niet-volledig	Education
Hurley 2007	ACR (klinisch)	Land	6 weken	Beide (2 interventie groepen)	Volledig	Usual care
Yip 2007	ACR (klinisch)	Land	6 weken	Groep	Niet-volledig	No intervention
Doi 2008	ACR: clinical + radiological diagnosis, (K&L>II)	Land	8 weken	Individueel	Niet-volledig	Pain medication
Jan 2008	ACR (K&L <IV)	Land	8 weken	Individueel	Volledig	Education
Lim 2008	ACR	Land	12 weken	Individueel	?	No intervention
Lund 2008	ACR (klinisch)	Beide (2 groepen)	Land: 8 weken	Groep	Volledig	No intervention
Jan 2009	ACR (K&L <IV)	Land	8 weken	Individueel	Volledig	No intervention
Lin 2009	ACR (K&L <IV)	Land	8 weken	Individueel	Volledig	No intervention

Studie	Populatie alleen klinische OA, light, Volledig, wachtlijst TK	Interventie (land, water)	Interventieduur	Interventie (groep, individueel)	Interventie, mate van supervisie [§]	Controle interventie
Bennell 2010	ACR (K&L II+)	Land	12 weken	Individueel	Niet-volledig	Waiting list
Lim 2010	ACR (K&L II+)	Beide (2 groepen)	8 weken	Groep	Niet-volledig	Home exercises
Salli 2010	ACR (K&L I/II)	Land	8 weken	Individueel	Volledig	Pain medication
Wang 2011	ACR: clinical + radiological diagnosis	Beide (2 groepen)	12 weken	Groep	Volledig	No intervention
Bruce-Brand 2012	ACR (K&L III/IV)	Land	6 weken	Individueel	Niet-volledig	Usual care
Kao 2012	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	4 weken	Groep	Volledig	No intervention
Salacinski 2012	ACR (K&L I-III)	Land	12 weken	Groep	Volledig	Waiting list
Simao 2012	ACR (K&L II+)	Land	12 weken	Individueel	Volledig	No intervention, weekly telephone call
Abbott 2013	ACR (klinisch)	Land	16 weken	Individueel	Niet-volledig	Usual care
Ay 2013	ACR	Land	12 weken	Individueel	Niet-volledig	Home exercises
Kudo 2013	ACR (K&L ≥I)	Land	12 weken	Groep	Volledig	Home exercises
Messier 2013	ACR (K&L II/III)	Land	24 weken	Individueel	Niet-volledig	Diet only
Wortley 2013	ACR	Land	10 weken	?	?	No intervention, weekly telephone call
Henriksen 2014	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	12 weken	Groep	Volledig	Waiting list
Multanen	ACR: clinical + radiological	Land	12 weken	Groep	Volledig	Education

Studie	Populatie alleen klinische OA, light, Volledig, wachtlijst TK	Interventie (land, water)	Interventieduur	Interventie (groep, individueel)	Interventie, mate van supervisie [§]	Controle interventie
2014 (Koli 2015)	diagnosis, (K&L<III)					
Rosedale 2014	ACR	Land	2 weken	Individueel	Niet-volledig	Usual care
Villadsen 2014	Wachtlijst TK (scheduled)	Land	8 weken	Groep	Volledig	Education
Christensen 2015	ACR	Land	52 weken	?	Niet-volledig	Education, waiting list
Da Silva 2015	ACR (klinisch)	Land	8 weken	Groep	Volledig	Education
Huber 2015	Wachtlijst TK	Land	4-12 weken	Groep	Volledig	Education
Jorge 2015	ACR	Land	12 weken	?	Volledig	Waiting list
Samut 2015	ACR (K&L II/III)	Land	6 weken	?	Volledig	Education
Segal 2015	ACR: clinical + radiological diagnosis	Land	12 weken	Individueel	Volledig	Usual care
Bennell 2016	ACR	Land	12 weken	Individueel	Niet-volledig	Education

§: niet volledige supervisie (af en toe), volledige supervisie (elke sessie)

Tabel 3: Grade profielen

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsistentie \$	Indirectheid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
Responders direct post interventie										
7	All	Hoog RoB	Yes, I ² =78%	No	No	No	432	429	RD=0.28 (0.15 tot 0.41)	Laag ¹
7	Land-based	Hoog RoB	Yes, I ² =78%	No	No	No	432	429	RD=0.28 (0.15 tot 0.41)	Laag ¹
5	Individueel	Hoog RoB	Yes, I ² =79%	No	No	No	310	267	RD=0.34 (0.17 tot 0.50)	Laag ¹
2	Groep	Hoog RoB	Yes, I ² =67%	No	Yes, n=284	No	122	162	RD=0.15 (-0.04 tot 0.33)	Zeer laag ² , geen effect
7	Kort	Hoog RoB	Yes, I ² =78%	No	No	No	432	429	RD=0.28 (0.15 tot 0.41)	Laag ¹
1	Klinische diagnose	Hoog RoB	Yes	No	Yes, n=185	No	94	91	RD=0.25 (0.11 tot 0.38)	Zeer laag ²
1	Wachtlijst	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=81	No	41	40	RD=0.04 (-0.14 tot 0.22)	Laag ³ , geen effect
4	Volledige supervisie	Hoog RoB	Yes, I ² =59%	No	No	No	200	242	RD=0.21 (0.07 tot 0.35)	Laag ¹
3	Niet-volledige supervisie	Hoog RoB	Yes, I ² =87%	No	No	No	232	187	RD=0.36 (0.30 tot 0.60)	Laag ¹
Responders 6 maanden na interventie										
3	All	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	215	148	RD=0.05 (-0.05 tot 0.15)	Matig ⁴ , geen effect
3	Land-based	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	215	148	RD=0.05 (-0.05 tot 0.15)	Matig ⁴ , geen effect
3	Individueel	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	215	148	RD=0.05 (-0.05 tot 0.15)	Matig ⁴ , geen effect
3	Kort	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	215	148	RD=0.05 (-0.05 tot 0.15)	Matig ⁴ ,

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsisten- tie \$	Indirect heid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
										geen effect
Functioneren direct post interventie										
42	All	Hoog RoB	Yes, I ² =67%	No	No	No	1889	1556	SMD=0.48 (0.35 tot 0.61)	Laag ¹
11	All, LRoB, groot	Laag RoB	Yes, I ² =50%	No	No	No	662	467	SMD=0.54 (0.36 tot 0.72)	Matig ⁶
31	WOMAC / HOOS	Hoog RoB	Yes, I ² =72%	No	No	No	1516	1206	MD=6.4 (4.5 tot 8.4)	Laag ¹
41	Land-based	Hoog RoB	Yes, I ² =70%	No	No	No	1769	1516	SMD=0.50 (0.36 tot 0.64)	Laag ¹
4	Water-based	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=237	No	119	118	SMD=0.45 (0.19 tot 0.71)	Laag ¹
21	Individueel	Hoog RoB	Yes, I ² =67%	No	No	No	1080	860	SMD=0.58 (0.40 tot 0.75)	Laag ¹
7	Individueel, LRoB, groot	Laag RoB	Yes, I ² =66%	No	No	No	475	332	SMD=0.64 (0.38 tot 0.89)	Matig ⁶
20	Groep	Hoog RoB	Yes, I ² =66%	No	No	No	858	714	SMD=0.37 (0.19 tot 0.55)	Laag ¹
4	Groep, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	270	175	SMD=0.38 (0.19 tot 0.57)	Hoog
39	Kort	Hoog RoB	Yes, I ² =67%	No	No	No	1673	1356	SMD=0.51 (0.38 tot 0.65)	Laag ¹
11	Kort, LRoB, groot	Laag RoB	Yes, I ² =50%	No	No	No	662	467	SMD=0.54 (0.36 tot 0.72)	Matig ⁶
6	Klinische diagnose	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	330	296	SMD=0.19 (0.03 tot 0.35)	Matig ⁴
30	Volledige supervisie	Hoog RoB	Yes, I ² =64%	No	No	No	1107	938	SMD=0.50 (0.35 tot 0.66)	Laag ¹
10	Niet-volledige supervisie	Hoog RoB	Yes, I ² =78%	No	No	No	705	565	SMD=0.42 (0.17 tot 0.68)	Laag ¹
Functioneren 6 maanden na interventie										
7	All	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	542	352	SMD=0.27 (0.14 tot 0.41)	Matig ⁴
3	All, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	379	201	SMD=0.30 (0.13 tot 0.47)	Hoog

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsisten- tie \$	Indirect heid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
6	WOMAC / HOOS	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	513	333	MD=3.3 (1.6 tot 4.9)	Matig ⁴
7	Land-based	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	542	352	SMD=0.27 (0.14 tot 0.41)	Matig ⁴
5	Individueel	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	501	309	SMD=0.28 (0.14 tot 0.43)	Hoog
3	Individueel, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	379	201	SMD=0.30 (0.13 tot 0.47)	Hoog
3	Groep	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	270	156	SMD=0.28 (0.08 tot 0.48)	Hoog
6	Kort	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	513	324	SMD=0.28 (0.14 tot 0.42)	Matig ⁴
2	Kort, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	350	173	SMD=0.31 (0.13 tot 0.50)	Hoog
3	Klinische diagnose	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	351	230	SMD=0.28 (0.11 tot 0.45)	Matig ⁴
4	Volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	299	175	SMD=0.26 (0.07 tot 0.45)	Hoog
3	Niet-volledige supervisie	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	243	177	SMD=0.29 (0.09 tot 0.49)	Matig ⁴
Kwaliteit van leven direct post interventie										
17	All	Hoog RoB	No, I ² =40%	No	No	No	916	697	SMD=0.25 (0.11 tot 0.38)	Matig ⁴
7	All, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =33%	No	No	No	434	275	SMD=0.32 (0.12 tot 0.51)	Hoog
8	KOOS	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	291	244	MD=4.5 (2.2 tot 6.8)	Matig ⁴
7	SF-36	Hoog RoB	Yes, I ² =76%	No	No	No	376	296	MD=3.8 (-0.07 tot 7.7)	Laag ¹ , geen effect
16	Land-based	Hoog RoB	Yes, I ² =47%	No	No	No	799	642	SMD=0.26 (0.11 tot 0.42)	Laag ¹
4	Water-based	Laag RoB	Yes, I ² =40%	No	Yes, n=232	No	117	115	SMD=0.12 (-0.22 tot 0.46)	Matig ⁷
3	Individueel	Hoog RoB	No, I ² =30%	No	No	No	338	254	SMD=0.11 (-0.11 tot 0.32)	Matig ⁴ , geen effect

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsisten- tie \$	Indirect heid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
12	Groep	Hoog RoB	No, I ² =21%	No	No	No	549	413	SMD=0.25 (0.10 tot 0.40)	Matig ⁴
15	Kort	Hoog RoB	No, I ² =38%	No	No	No	744	532	SMD=0.27 (0.12 tot 0.43)	Matig ¹
1	Wachlijst	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=81	No	41	40	SMD=0.52 (0.07 tot 0.96) of MD=6.3 (1 tot 11.6).	Laag ³
12	Volledige supervisie	Hoog RoB	No, I ² =39%	No	No	No	578	444	SMD=0.30 (0.13 tot 0.48)	Matig ⁴
4	Niet-volledige supervisie	Hoog RoB	No, I ² =30%	No	No	No	338	253	SMD=0.11 (-0.11 tot 0.32)	Matig ⁴ , geen effect
Kwaliteit van leven 6 maanden na interventie										
3	All	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	380	204	SMD=0.01 (-0.18 tot 0.16)	Matig ⁴ , geen effect
2	All, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	350	173	SMD=0.04 (-0.14 tot 0.23)	Hoog, geen effect
1	KOOS	Hoog RoB	Yes	No	Yes, n=61	No	30	31	MD=7.4 (-1.5 tot 16.3)	Zeer laag ⁵ , geen effect
3	Land-based	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	139	132	SMD=0.01 (-0.16 tot 0.18)	Matig ⁴ , geen effect
1	Individueel	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=181	No	121	60	SMD=0.0 (-0.31 tot 0.31)	Laag ³ , geen effect
2	Groep	Laag RoB	Yes, I ² =65%	No	No	No	259	144	SMD=0.12 (-0.34 tot 0.57)	Matig ⁶ , geen effect
2	Volledige supervisie	Laag RoB	Yes, I ² =65%	No	No	No	259	144	SMD=0.12 (-0.34 tot 0.57)	Matig ⁶ , geen effect
1	Niet-volledige	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=181	No	121	60	SMD=0.0 (-0.31 tot 0.31)	Laag ³ , geen

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsisten tie \$	Indirect heid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
	supervisie									effect
Pijn direct post interventie										
42	All	Hoog RoB	Yes, I ² =69%	No	No	No	1168	1541	SMD=0.50 (0.37 tot 0.63)	Laag ¹
11	All, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =17%	No	No	No	662	467	SMD=0.55 (0.41 tot 0.68)	Hoog
35	WOMAC/ HOOS, VAS	Hoog RoB	Yes, I ² =77%	No	No	No	1606	1297	MD=3.2 (2.3 tot 4)	Laag ¹
41	Land-based	Hoog RoB	Yes, I ² =71%	No	No	No	1750	1499	SMD=0.51 (0.37 tot 0.65)	Laag ¹
4	Water-based	Laag RoB	No, I ² =0%	No	Yes, n=232	No	117	115	SMD=0.39 (0.13 tot 0.65)	Matig ⁷
23	Individueel	Hoog RoB	Yes, I ² =71%	No	No	No	1113	892	SMD=0.61 (0.43 tot 0.80)	Laag ¹
7	Individueel, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =29%	No	No	No	475	332	SMD=0.64 (0.46 tot 0.81)	Hoog
19	Groep	Hoog RoB	Yes, I ² =58%	No	No	No	837	692	SMD=0.37 (0.20 tot 0.54)	Laag ¹
5	Groep, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	270	178	SMD=0.42 (0.23 tot 0.61)	Hoog
39	Kort	Hoog RoB	Yes, I ² =70%	No	No	No	1660	1341	SMD=0.53 (0.38 tot 0.67)	Laag ¹
10	Kort, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =16%	No	No	No	620	425	SMD=0.57 (0.43 tot 0.71)	Hoog
7	Klinische diagnose	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	344	313	SMD=0.44 (0.28 tot 0.60)	Matig ⁴
1	WachtlIJst	Laag RoB	Yes, single study	No	Yes, n=81	No	41	40	SMD=0.21 (-0.22 tot 0.65) MD=2.2 (-2.2 tot 6.6)	Laag ³ , geen effect
31	Volledige supervisie	Hoog RoB	Yes, I ² =69%	No	No	No	1096	914	SMD=0.51 (0.34 tot 0.68)	Laag ³
10	Niet-volledige supervisie	Hoog RoB	Yes, I ² =73%	No	No	No	756	618	SMD=0.48 (0.25 tot 0.70)	Laag ³

Nr studies	Subgroup	Grade					Nr patiënten		Effect schatting*	Kwaliteit van bewijs
		Design #	Inconsisten- tie \$	Indirect heid	Imprecisie @	Overig	Exercise	Control		
Pijn 6 maanden na interventie										
7	All	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	539	350	SMD=0.26 (0.12 tot 0.40)	Matig ⁴
3	All, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	379	201	SMD=0.21 (0.04 tot 0.38)	Hoog
7	WOMAC/ HOOS, VAS	Hoog RoB	No, I ² =23%	No	No	No	539	350	MD=1.1 (0.4 tot 1.8)	Matig ⁴
7	Land-based	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	539	350	SMD=0.26 (0.12 tot 0.40)	Matig ⁴
5	Individueel	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	498	307	SMD=0.23 (0.09 tot 0.38)	Matig ⁴
3	Individueel, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	379	201	SMD=0.21 (0.04 tot 0.38)	Hoog
3	Groep	Hoog RoB	Yes, I ² =46%	No	No	No	270	156	SMD=0.41 (0.03 tot 0.78)	Laag ¹
1	Groep, LRoB, groot	Laag RoB	Yes	No	Yes, n=342	No	229	113	SMD=0.29 (0.06 tot 0.51)	Laag ³
6	Kort	Hoog RoB	No, I ² =5%	No	No	No	510	322	SMD=0.27 (0.13 tot 0.42)	Matig ⁴
2	Kort, LRoB, groot	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	350	173	SMD=0.23 (0.05 tot 0.41)	Hoog
2	Klinische diagnose	Laag RoB	No, I ² =0%	No	No	No	258	141	SMD=0.25 (0.04 tot 0.46)	Hoog
4	Volledige supervisie	Laag RoB	No, I ² =23%	No	No	No	299	175	SMD=0.38 (0.12 tot 0.64)	Hoog
3	Niet-volledige supervisie	Hoog RoB	No, I ² =0%	No	No	No	240	175	SMD=0.17 (-0.03 tot 0.37)	Matig ⁴ , geen effect

#: Laag RoB (risico op bias): randomization appropriate + concealed + ITT; hoog RoB: < 3 items laag risk; moderate RoB: all else

\$: I² > 40 %; @: dichotome uitkomstmaat populatie (n > 300); continue uitkomstmaat populatie (n > 400); * positief: effect is in het voordeel van exercise

¹: downgrading voor design (RoB) en inconsistentie

²: downgrading voor design, inconsistentie en imprecisie

³: downgrading voor inconsistentie en imprecisie

⁴: *downgrading voor design*

⁵: *single study, downgrading voor design*

⁶: *downgrading voor inconsistentie*

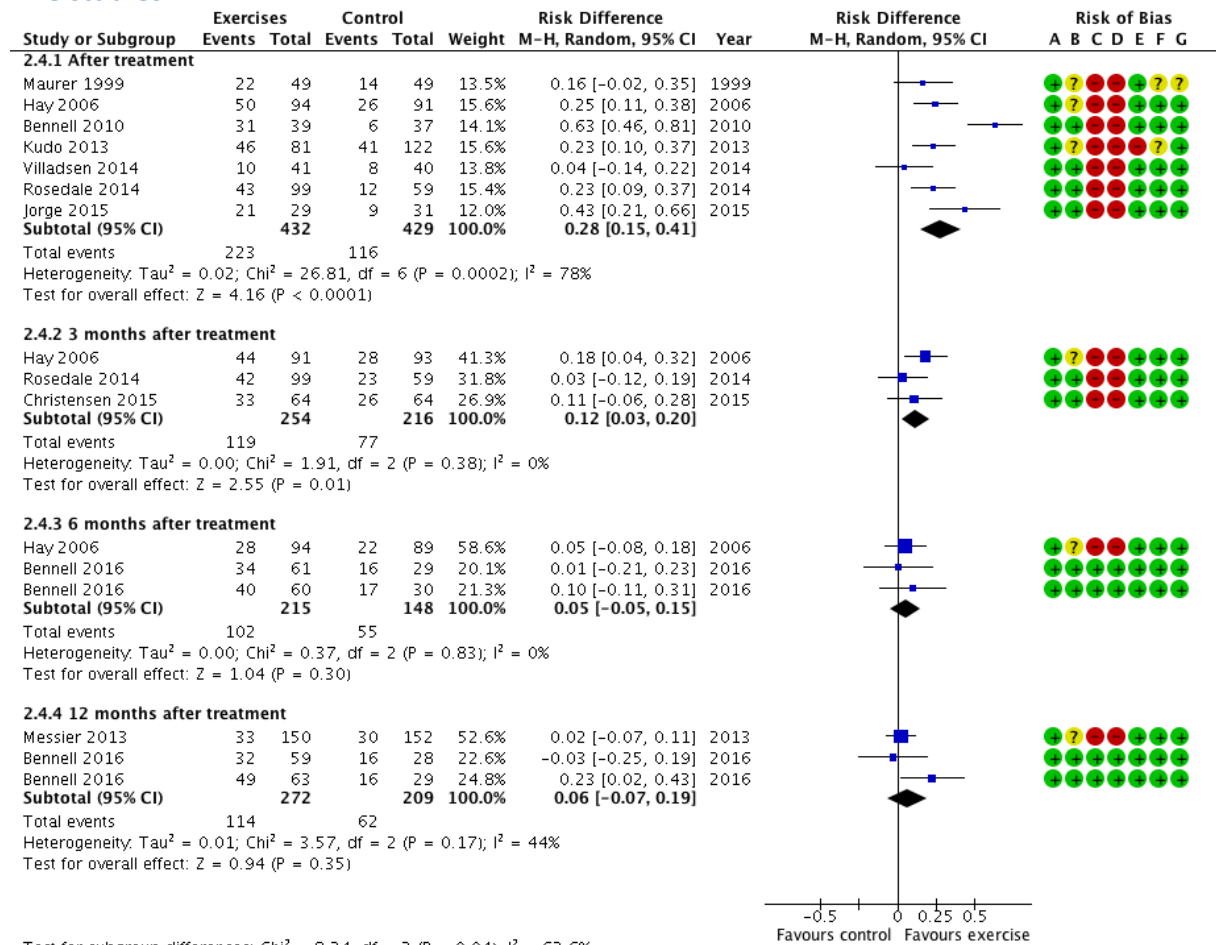
⁷: *downgrading voor imprecisie*

9.4.2. Appendix figure Knie OA Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbott 2013	●	●	●	●	●	●	●
Ay 2013	●	?	●	?	●	●	●
Bautth 1997	?	?	●	●	●	●	?
Bennell 2010	●	●	●	●	●	●	●
Bennell 2016	●	●	●	●	●	●	●
Bruce-Brand 2012	●	?	●	●	●	●	●
Christensen 2015	●	●	●	●	●	●	●
Da Silva 2015	●	●	●	●	●	●	●
Doi 2008	●	●	●	●	?	●	●
Ettlinger 1997	●	●	●	●	●	●	?
Foley 2003	●	●	●	●	●	●	?
Fransen 2001	●	●	●	●	●	●	?
Gur 2002	?	?	●	●	●	●	?
Hay 2006	●	?	●	●	●	●	●
Henriksen 2014	●	●	●	●	●	●	●
Hopman-Rock 2000	?	?	●	●	●	●	?
Huber 2015	●	●	●	●	●	●	?
Hurley 2007	●	●	●	●	●	●	?
Jan 2008	●	?	●	●	●	●	?
Jan 2009	●	?	●	●	●	●	?
Jorge 2015	●	●	●	●	●	●	●
Kao 2012	●	?	●	●	?	●	?
Keefe 2004	?	?	●	●	?	?	?
Kovar 1992	●	?	●	●	?	?	?
Kudo 2013	●	?	●	●	?	●	●
Lim 2008	●	●	●	●	●	●	●
Lim 2010	?	?	●	●	●	●	●
Lin 2009	●	●	●	●	●	●	?
Lund 2008	●	●	●	●	●	●	●
Maurer 1999	●	?	●	●	?	?	?
Messier 2004	●	●	●	●	●	●	?
Messier 2013	●	?	●	●	●	●	●
Multanen 2014;Koli 2015	●	?	●	●	●	●	●
Murukka 2016	●	●	●	●	●	●	●
Peloquin 1999	●	?	●	●	●	●	?
Quilty 2003	●	●	●	●	●	●	?
Regind 1998	●	?	●	●	?	?	?
Rosedale 2014	●	●	●	●	●	●	●
Salacinsky 2012	●	?	●	●	●	●	●
Salli 2010	?	?	●	●	●	●	?
Samut 2015	?	?	●	●	?	?	?
Schliike 1996	●	?	●	●	?	●	?
Segal 2015	●	●	●	●	?	●	?
Simao 2012	?	?	●	●	●	●	●
Thomas 2002	●	●	●	●	●	●	?
Thorstensen 2005	●	●	●	?	●	●	?
Topp 2002	?	?	●	●	?	?	?
v Baar 1998	●	●	●	●	●	●	?
Villadsen 2014	●	●	●	●	●	●	●
Wang 2011	●	●	●	●	●	●	?
Worthley 2013	?	?	●	●	?	?	?
Yip 2007	●	?	●	●	?	?	?

Responders

Alle studies

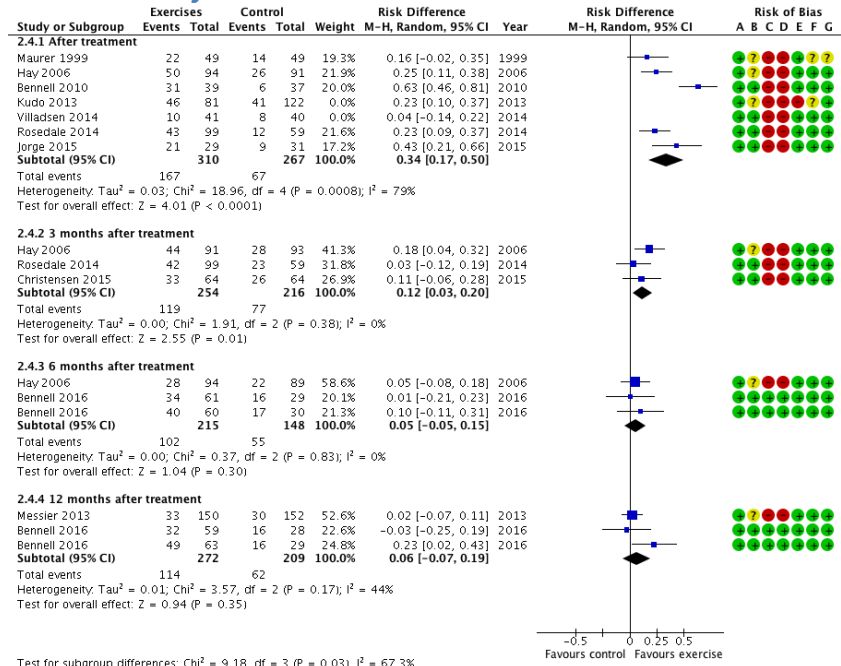


Test for subgroup differences: Chi² = 8.24, df = 3 (P = 0.04), I² = 63.6%

Risk of bias legend

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

Responders Individueel oefenen

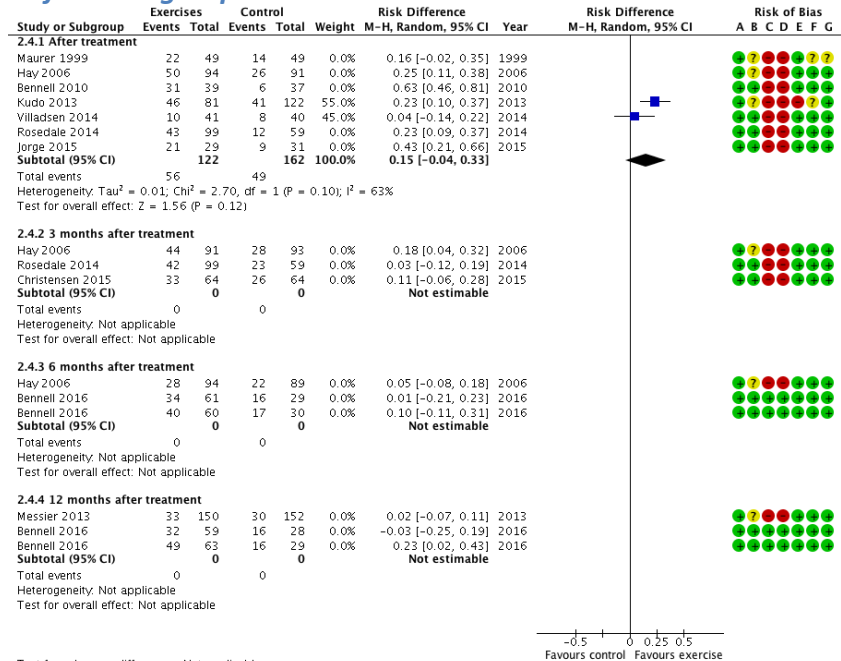


Test for subgroup differences: Chi² = 9.18, df = 3 (P = 0.03), I² = 67.3%

Risk of bias legend

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

Oefenen in groepsverband



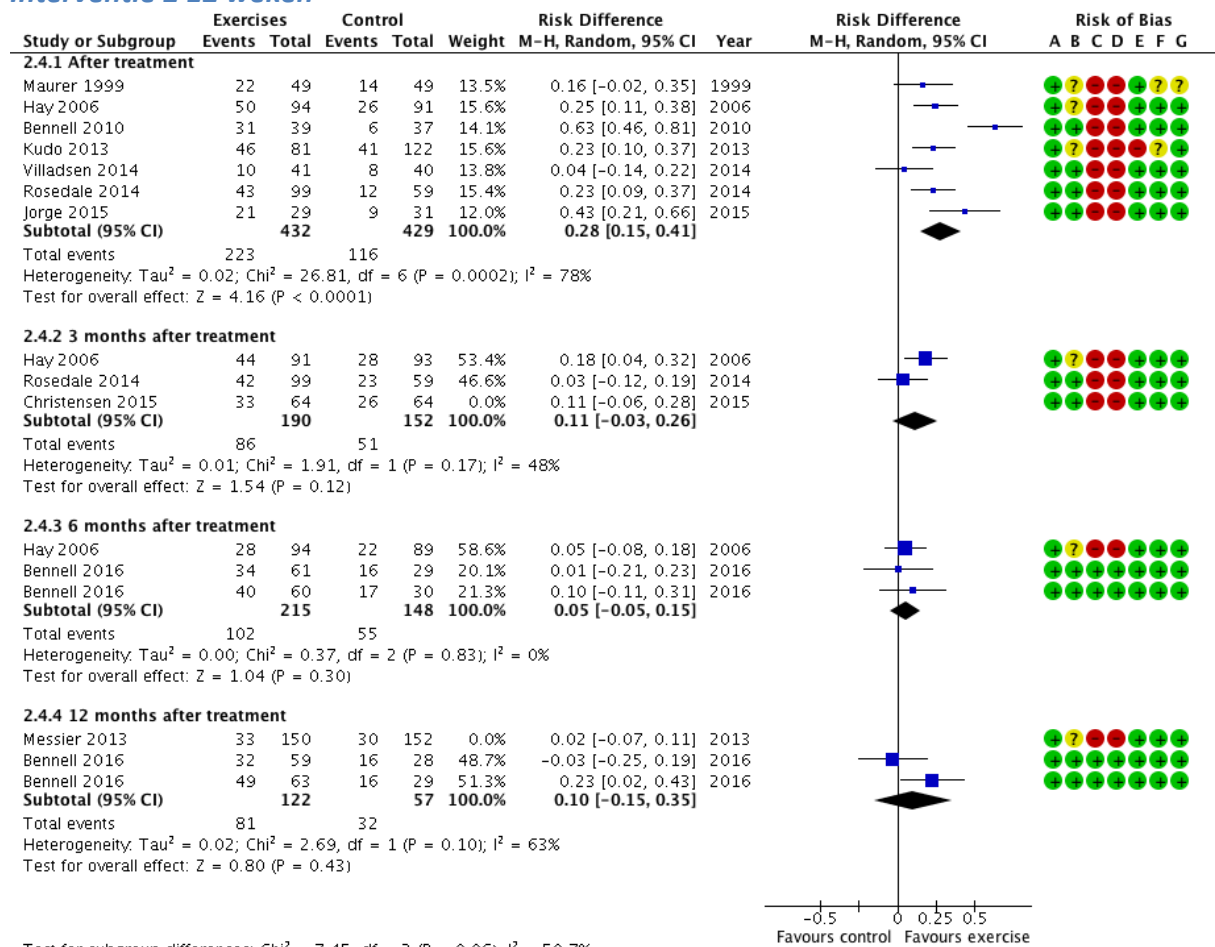
Test for subgroup differences: Not applicable

Risk of bias legend

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

Responders

Interventie ≤ 12 weken



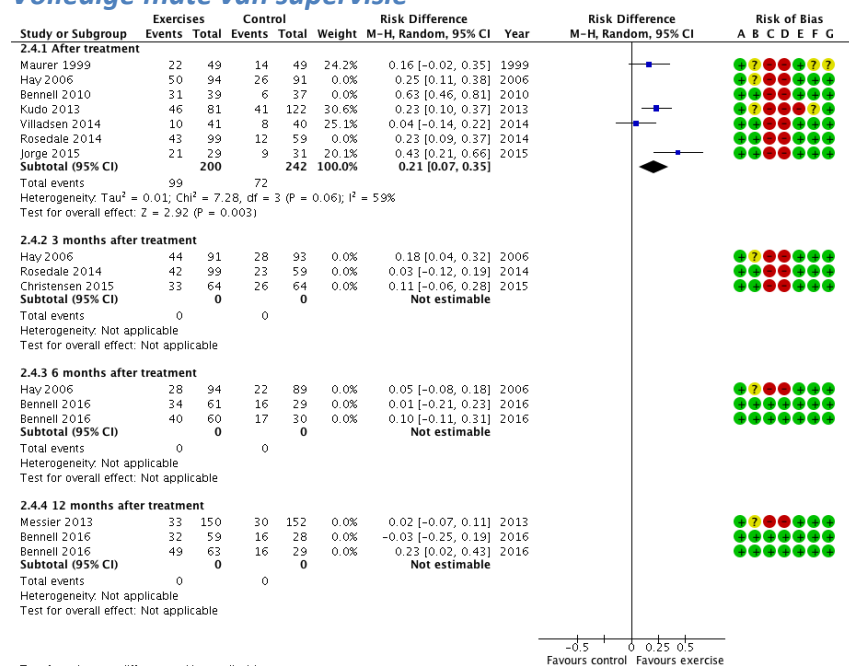
Test for subgroup differences: Chi² = 7.45, df = 3 (P = 0.06), I² = 59.7%

Risk of bias legend

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

Responders

Volledige mate van supervisie

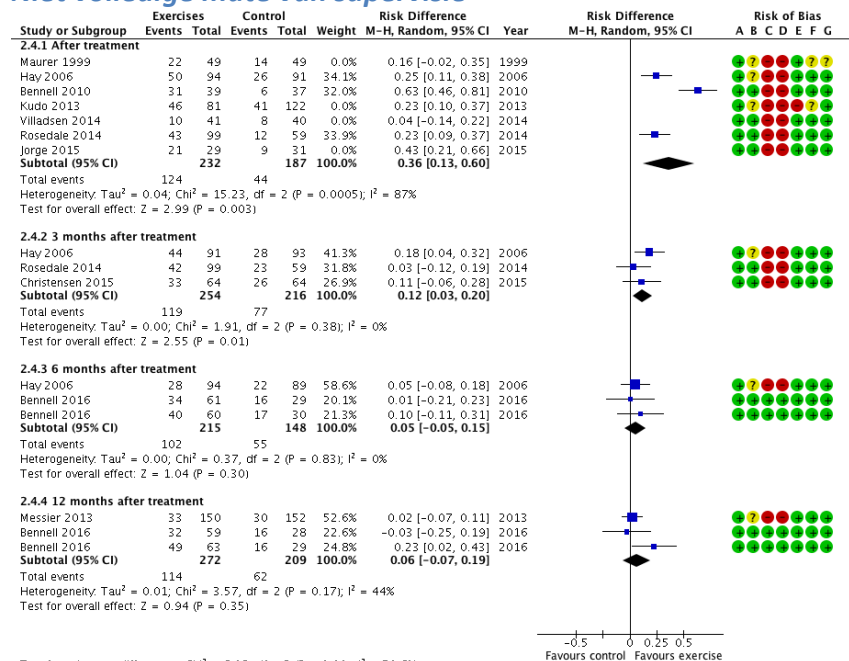


Test for subgroup differences: Not applicable

Risk of bias legend

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

Niet volledige mate van supervisie



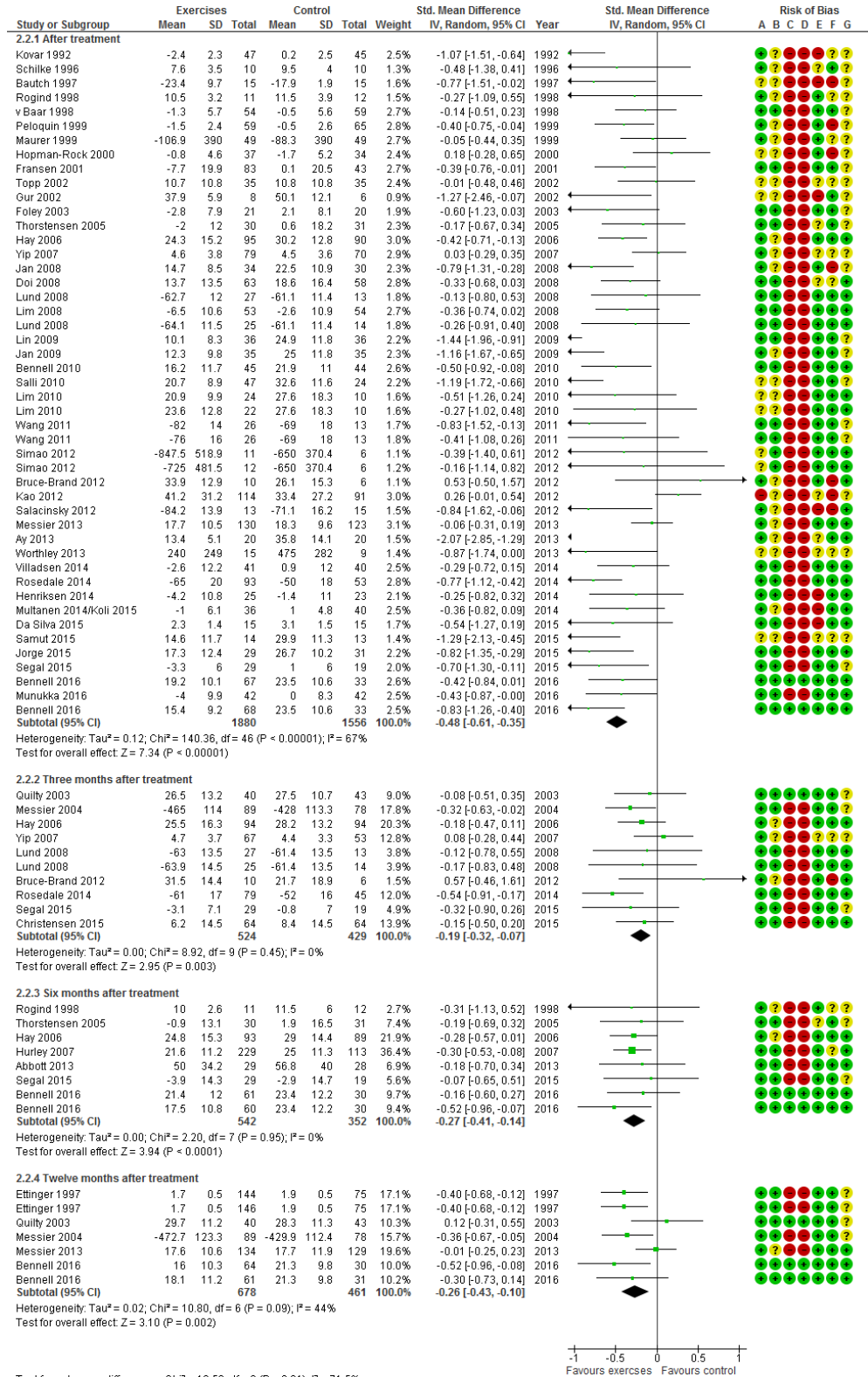
Test for subgroup differences: Chi² = 6.08, df = 3 (P = 0.11); I² = 50.6%

Risk of bias legend

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

Functioneren

Alle studies



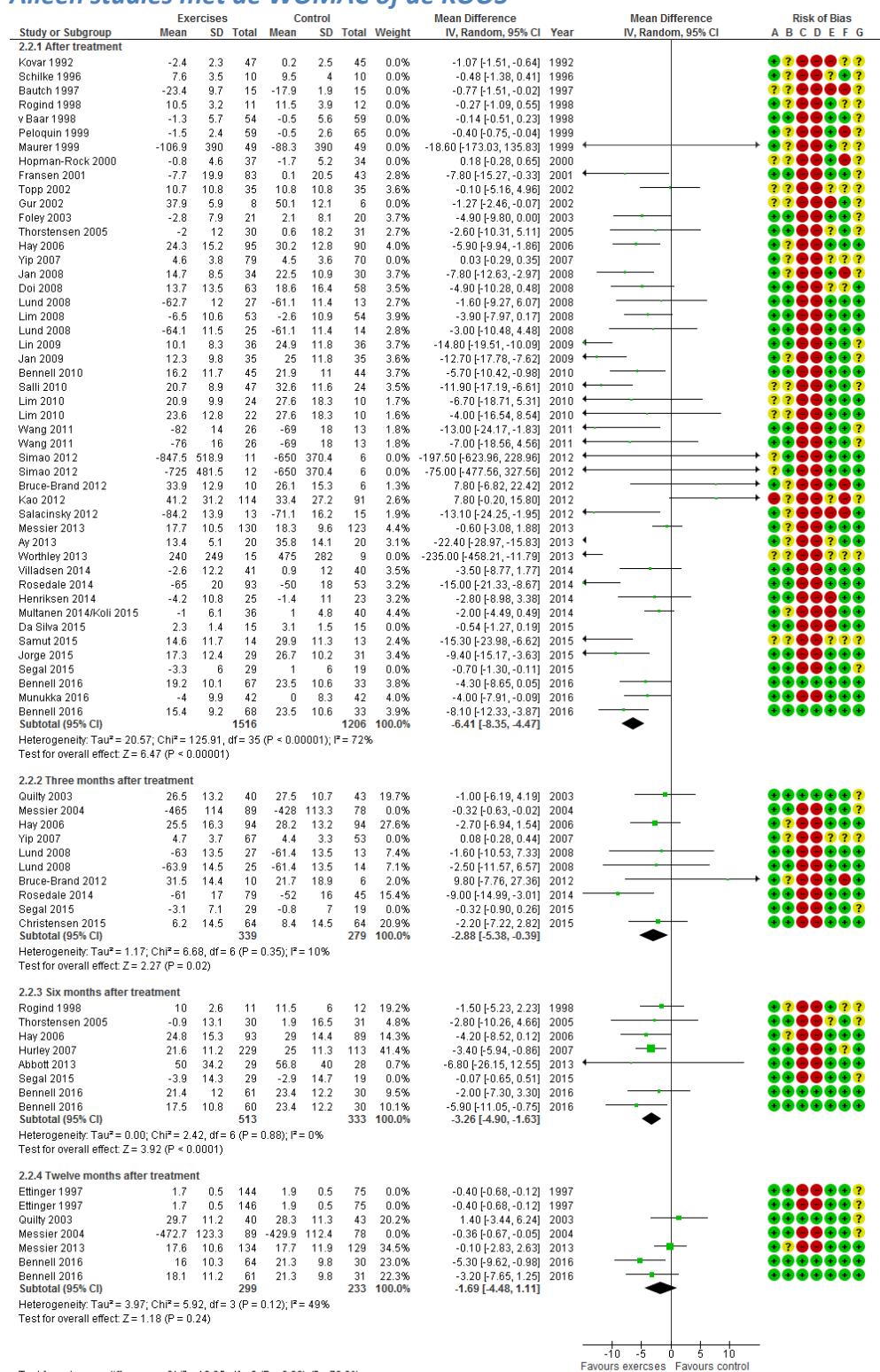
Test for subgroup differences: Chi² = 10.53, df = 3 (P = 0.01), I² = 71.5%

Risk of bias legend

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

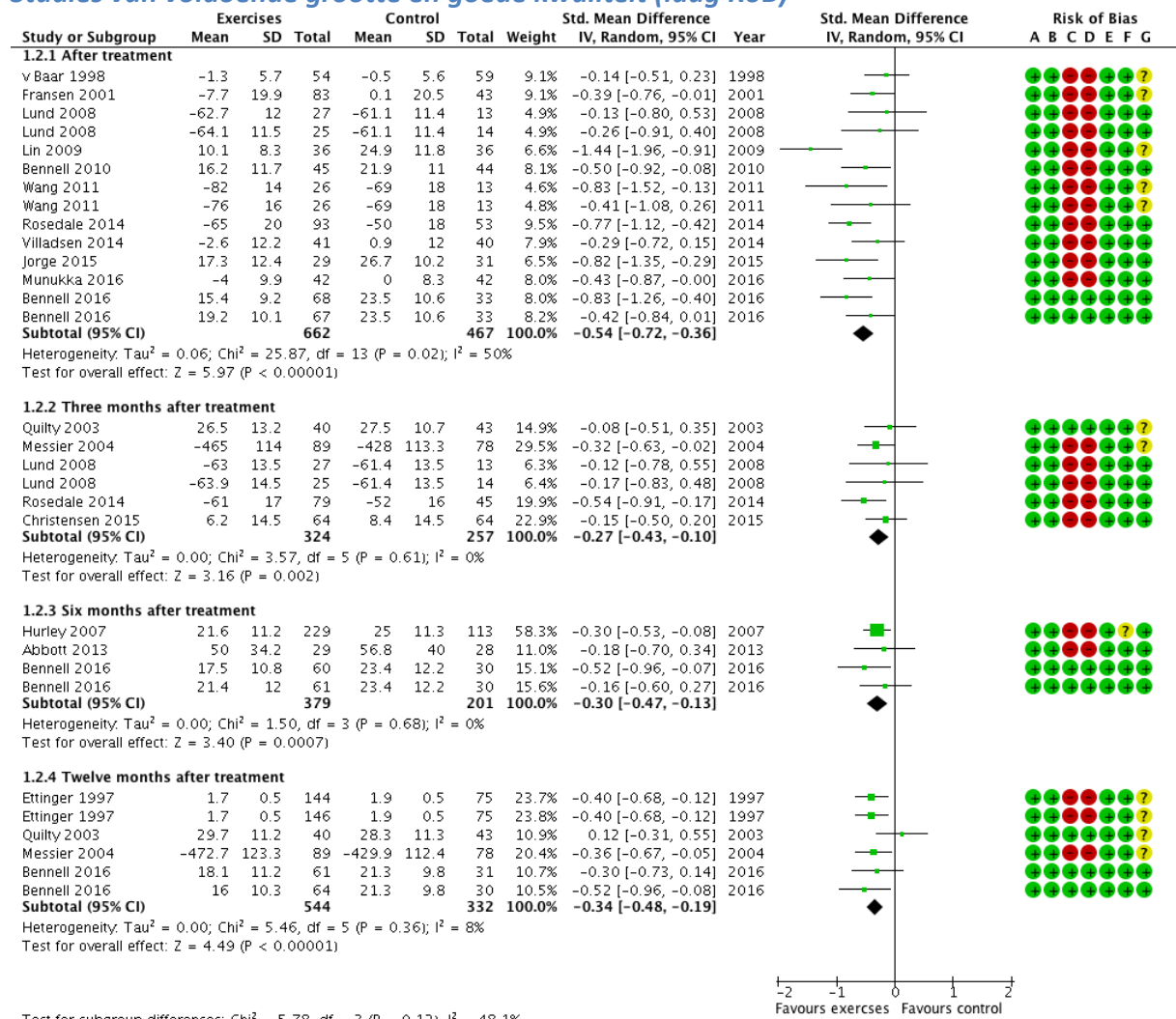
Functioneren

Alleen studies met de WOMAC of de KOOS



Functioneren

Studies van voldoende grootte en goede kwaliteit (laag RoB)



Test for overall effect: Z = 5.97 (P < 0.00001)

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 25.87, df = 13 (P = 0.02); I² = 50%

Test for overall effect: Z = 5.97 (P < 0.00001)

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.57, df = 5 (P = 0.61); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.50, df = 3 (P = 0.68); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.40 (P = 0.0007)

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.46, df = 5 (P = 0.36); I² = 8%

Test for overall effect: Z = 4.49 (P < 0.00001)

Test for subgroup differences: Chi² = 5.78, df = 3 (P = 0.12); I² = 48.1%

Risk of bias legend

(A) Random sequence generation (selection bias)

(B) Allocation concealment (selection bias)

(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)

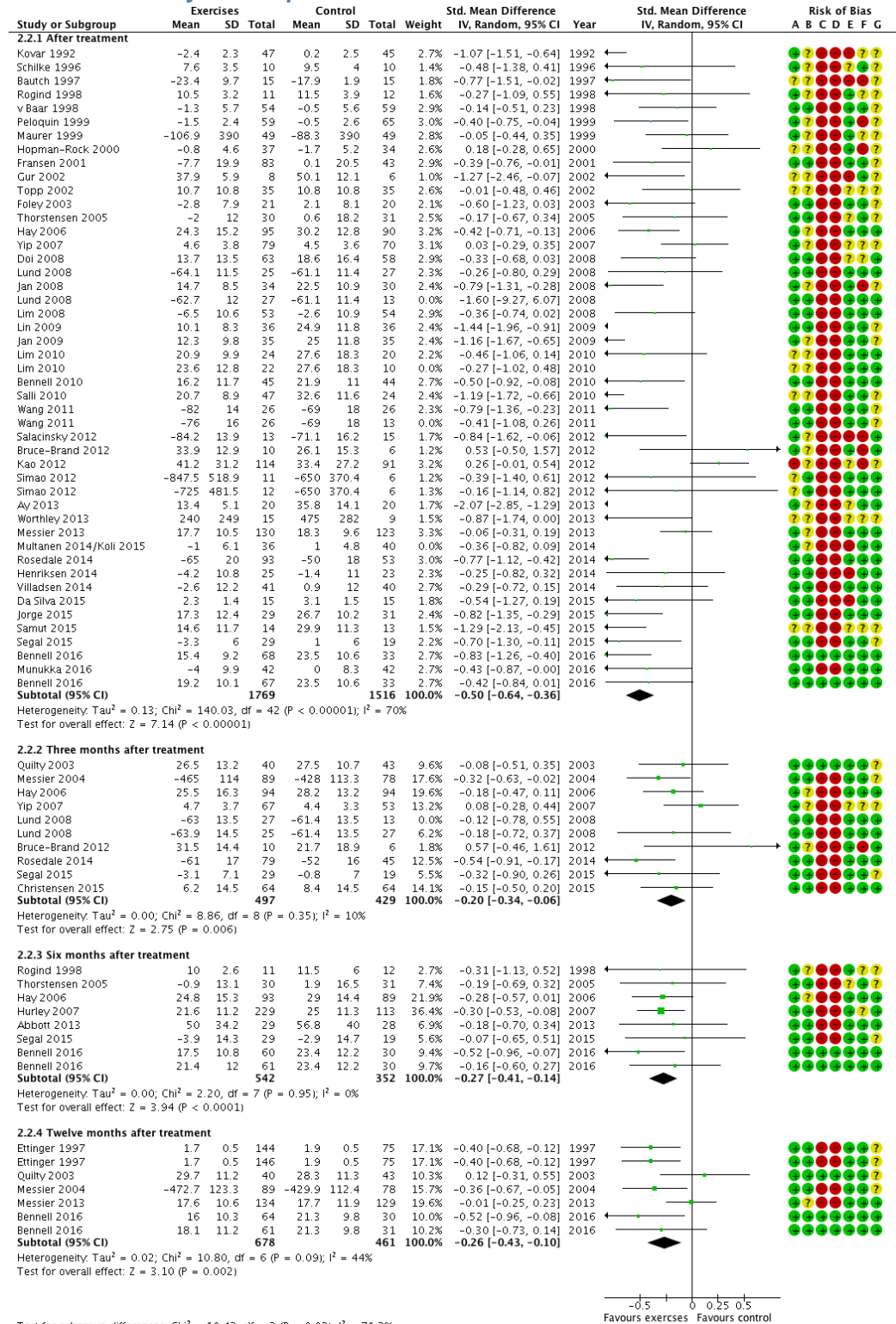
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)

(E) Incomplete outcome data (attrition bias)

(F) Selective reporting (reporting bias)

(G) Other bias

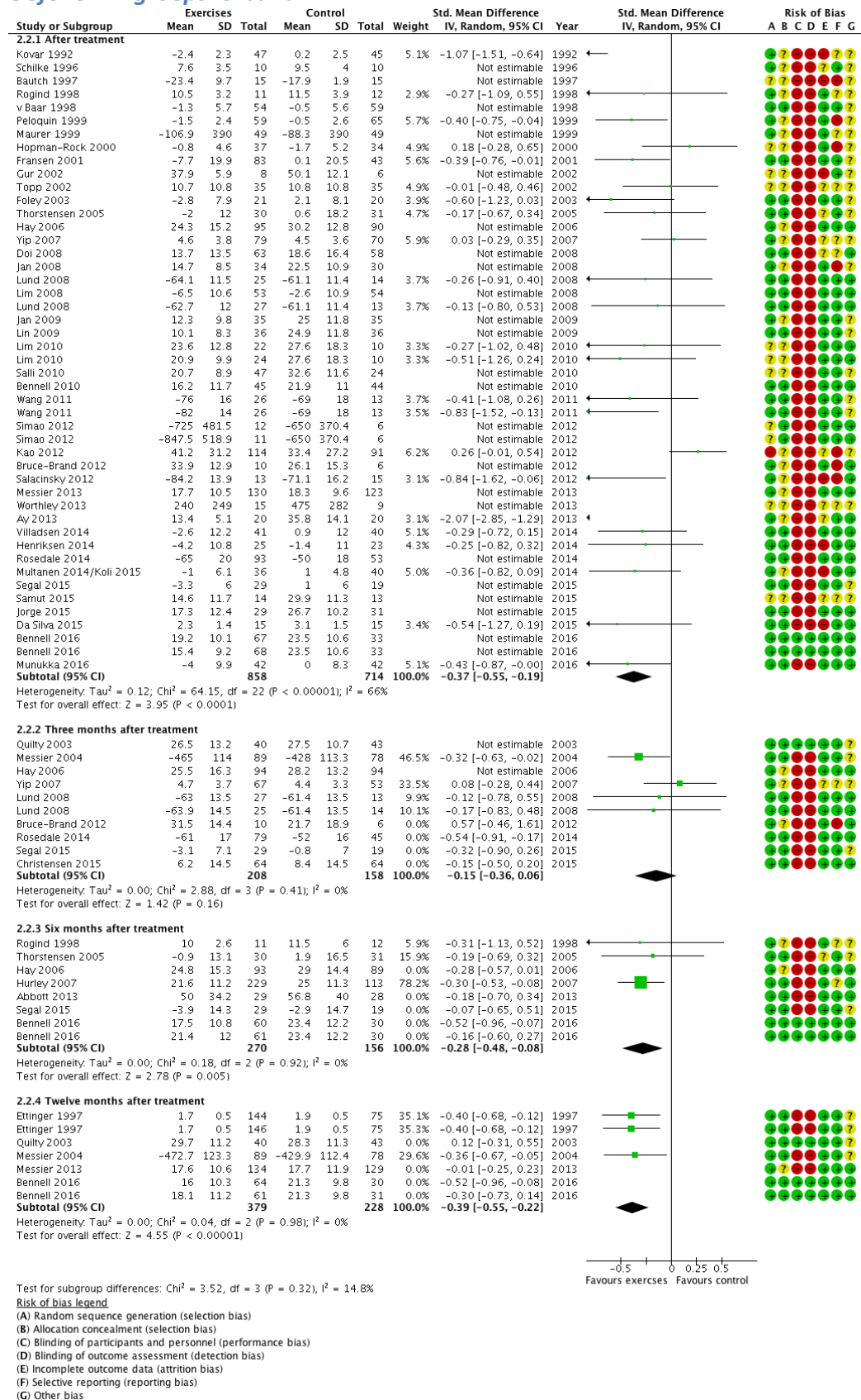
Functioneren 'Land-based' oefentherapie



Functioneren 'Water-based' oefentherapie

Study or Subgroup	Exercises			Control			Std. Mean Difference		Year	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias					
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI			A	B	C	D	E	F
2.2.1 After treatment																
Kovar 1992	-2.4	2.3	47	0.2	2.5	45	0.0%	-1.07 [-1.51, -0.64]	1992	●	?	●	●	●	?	?
Schilke 1996	7.6	3.5	10	9.5	4	10	0.0%	-0.48 [-1.38, 0.41]	1996	●	?	●	●	●	?	?
Bautch 1997	-23.4	9.7	15	-17.9	1.9	15	0.0%	-0.77 [-1.51, -0.02]	1997	●	?	●	●	●	?	?
v Baar 1998	-1.3	5.7	54	-0.5	5.6	59	0.0%	-0.14 [-0.51, 0.23]	1998	●	?	●	●	●	?	?
Rogind 1998	10.5	3.2	11	11.5	3.9	12	0.0%	-0.27 [-1.09, 0.55]	1998	●	?	●	●	●	?	?
Maurer 1999	-106.9	390	49	-88.3	390	49	0.0%	-0.05 [-0.44, 0.35]	1999	●	?	●	●	●	?	?
Peloquin 1999	-1.5	2.4	59	-0.5	2.6	65	0.0%	-0.40 [-0.75, -0.04]	1999	●	?	●	●	●	?	?
Hopman-Rock 2000	-0.8	4.6	37	-1.7	5.2	34	0.0%	0.18 [-0.28, 0.65]	2000	●	?	●	●	●	?	?
Fransen 2001	-7.7	19.9	83	0.1	20.5	43	0.0%	-0.39 [-0.76, -0.01]	2001	●	?	●	●	●	?	?
Topp 2002	10.7	10.8	35	10.8	10.8	35	0.0%	-0.01 [-0.48, 0.46]	2002	●	?	●	●	●	?	?
Gur 2002	37.9	5.9	8	50.1	12.1	6	0.0%	-1.27 [-2.46, -0.07]	2002	●	?	●	●	●	?	?
Foley 2003	-2.8	7.9	21	2.1	8.1	20	0.0%	-0.60 [-1.23, 0.03]	2003	●	?	●	●	●	?	?
Thorstensen 2005	-2	12	30	0.6	18.2	31	0.0%	-0.17 [-0.67, 0.34]	2005	●	?	●	●	●	?	?
Hay 2006	24.3	15.2	95	30.2	12.8	90	0.0%	-0.42 [-0.71, -0.13]	2006	●	?	●	●	●	?	?
Yip 2007	4.6	3.8	79	4.5	3.6	70	0.0%	0.03 [-0.29, 0.35]	2007	●	?	●	●	●	?	?
Lim 2008	-6.5	10.6	53	-2.6	10.9	54	0.0%	-0.36 [-0.74, 0.02]	2008	●	?	●	●	●	?	?
Jan 2008	14.7	8.5	34	22.5	10.9	30	0.0%	-0.79 [-1.31, -0.28]	2008	●	?	●	●	●	?	?
Lund 2008	-62.7	12	27	-61.1	11.4	27	23.5%	-0.13 [-0.67, 0.40]	2008	■	?	●	●	●	?	?
Doi 2008	13.7	13.5	63	18.6	16.4	58	0.0%	-0.33 [-0.68, 0.03]	2008	●	?	●	●	●	?	?
Lund 2008	-64.1	11.5	25	-61.1	11.4	14	0.0%	-0.26 [-0.91, 0.40]	2008	●	?	●	●	●	?	?
Jan 2009	12.3	9.8	35	25	11.8	35	0.0%	-1.16 [-1.67, -0.65]	2009	●	?	●	●	●	?	?
Lin 2009	10.1	8.3	36	24.9	11.8	36	0.0%	-1.44 [-1.96, -0.91]	2009	●	?	●	●	●	?	?
Salli 2010	20.7	8.9	47	32.6	11.6	24	0.0%	-1.19 [-1.72, -0.66]	2010	■	?	●	●	●	?	?
Lim 2010	23.6	12.8	22	27.6	18.3	10	0.0%	-0.27 [-1.02, 0.48]	2010	●	?	●	●	●	?	?
Bennell 2010	16.2	11.7	45	21.9	11	44	0.0%	-0.50 [-0.92, -0.08]	2010	●	?	●	●	●	?	?
Lim 2010	20.9	9.9	24	27.6	18.3	20	18.5%	-0.46 [-1.06, 0.14]	2010	■	?	●	●	●	?	?
Wang 2011	-76	16	26	-69	18	13	0.0%	-0.41 [-1.08, 0.26]	2011	●	?	●	●	●	?	?
Wang 2011	-82	14	26	-69	18	29	22.1%	-0.79 [-1.34, -0.24]	2011	■	?	●	●	●	?	?
Salacinsky 2012	-84.2	13.9	13	-71.1	16.2	15	0.0%	-0.84 [-1.62, -0.06]	2012	■	?	●	●	●	?	?
Simao 2012	-725	481.5	12	-650	370.4	6	0.0%	-0.16 [-1.14, 0.82]	2012	●	?	●	●	●	?	?
Simao 2012	-847.5	518.9	11	-650	370.4	6	0.0%	-0.39 [-1.40, 0.61]	2012	●	?	●	●	●	?	?
Kao 2012	41.2	31.2	114	33.4	27.2	91	0.0%	0.26 [-0.01, 0.54]	2012	●	?	●	●	●	?	?
Bruce-Brand 2012	33.9	12.9	10	26.1	15.3	6	0.0%	0.53 [-0.50, 1.57]	2012	●	?	●	●	●	?	?
Messier 2013	17.7	10.5	130	18.3	9.6	123	0.0%	-0.06 [-0.31, 0.19]	2013	●	?	●	●	●	?	?
Worthley 2013	240	249	15	475	282	9	0.0%	-0.87 [-1.74, 0.00]	2013	●	?	●	●	●	?	?
Ay 2013	13.4	5.1	20	35.8	14.1	20	0.0%	-2.07 [-2.85, -1.29]	2013	●	?	●	●	●	?	?
Villadsen 2014	-2.6	12.2	41	0.9	12	40	0.0%	-0.29 [-0.72, 0.15]	2014	●	?	●	●	●	?	?
Henriksen 2014	-4.2	10.8	25	-1.4	11	23	0.0%	-0.25 [-0.82, 0.32]	2014	●	?	●	●	●	?	?
Rosedale 2014	-65	20	93	-50	18	53	0.0%	-0.77 [-1.12, -0.42]	2014	●	?	●	●	●	?	?
Multanen 2014/Koli 2015	-1	6.1	36	1	4.8	40	0.0%	-0.36 [-0.82, 0.09]	2014	●	?	●	●	●	?	?
Segal 2015	-3.3	6	29	1	6	19	0.0%	-0.70 [-1.30, -0.11]	2015	●	?	●	●	●	?	?
Samut 2015	14.6	11.7	14	29.9	11.3	13	0.0%	-1.29 [-2.13, -0.45]	2015	■	?	●	●	●	?	?
Jorge 2015	17.3	12.4	29	26.7	10.2	31	0.0%	-0.82 [-1.35, -0.29]	2015	●	?	●	●	●	?	?
Da Silva 2015	2.3	1.4	15	3.1	1.5	15	0.0%	-0.54 [-1.27, 0.19]	2015	●	?	●	●	●	?	?
Munukka 2016	-4	9.9	42	0	8.3	42	35.8%	-0.43 [-0.87, -0.00]	2016	■	?	●	●	●	?	?
Bennell 2016	19.2	10.1	67	23.5	10.6	33	0.0%	-0.42 [-0.84, 0.01]	2016	●	?	●	●	●	?	?
Bennell 2016	15.4	9.2	68	23.5	10.6	33	0.0%	-0.83 [-1.26, -0.40]	2016	●	?	●	●	●	?	?
Subtotal (95% CI)			119			118	100.0%	-0.45 [-0.71, -0.19]		◆						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.80, df = 3 (P = 0.42); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)																
2.2.2 Three months after treatment																
Quilty 2003	26.5	13.2	40	27.5	10.7	43	0.0%	-0.08 [-0.51, 0.35]	2003	●	?	●	●	●	?	?
Messier 2004	-465	114	89	-428	113.3	78	0.0%	-0.32 [-0.63, -0.02]	2004	●	?	●	●	●	?	?
Hay 2006	25.5	16.3	94	28.2	13.2	94	0.0%	-0.18 [-0.47, 0.11]	2006	●	?	●	●	●	?	?
Yip 2007	4.7	3.7	67	4.4	3.3	53	0.0%	0.08 [-0.28, 0.44]	2007	●	?	●	●	●	?	?
Lund 2008	-63	13.5	27	-61.4	13.5	27	100.0%	-0.12 [-0.65, 0.42]	2008	■	?	●	●	●	?	?
Lund 2008	-63.9	14.5	25	-61.4	13.5	14	0.0%	-0.17 [-0.83, 0.48]	2008	●	?	●	●	●	?	?
Bruce-Brand 2012	31.5	14.4	10	21.7	18.9	6	0.0%	0.57 [-0.46, 1.61]	2012	●	?	●	●	●	?	?
Rosedale 2014	-61	17	79	-52	16	45	0.0%	-0.54 [-0.91, -0.17]	2014	●	?	●	●	●	?	?
Christensen 2015	6.2	14.5	64	8.4	14.5	64	0.0%	-0.15 [-0.50, 0.20]	2015	●	?	●	●	●	?	?
Segal 2015	-3.1	7.1	29	-0.8	7	19	0.0%	-0.32 [-0.90, 0.26]	2015	●	?	●	●	●	?	?
Subtotal (95% CI)			27			27	100.0%	-0.12 [-0.65, 0.42]		◆						
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)																

Functioneren Oefenen in groepsverband

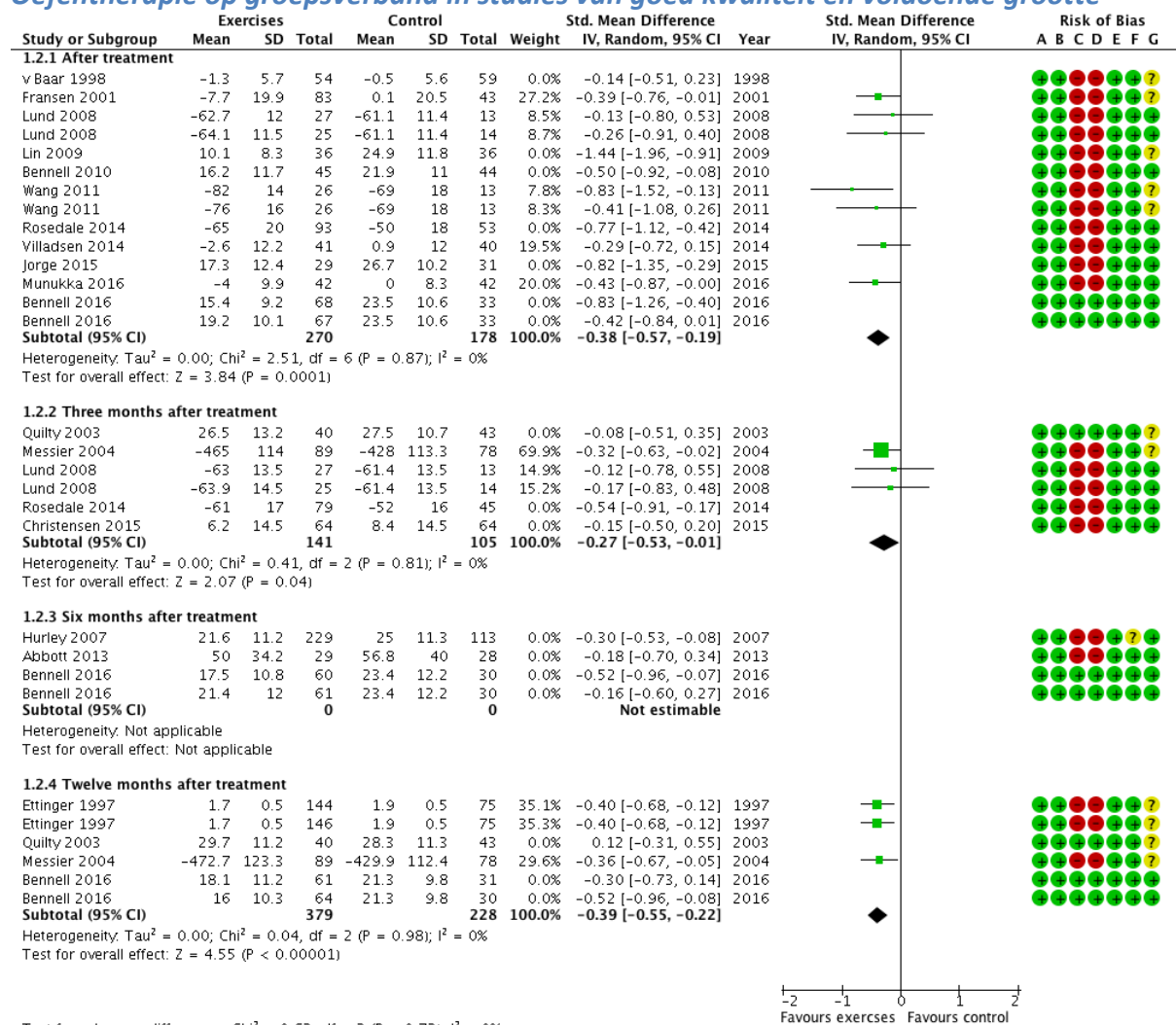


Functioneren Individuele oefentherapie

Study or Subgroup	Exercises			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias									
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total					A	B	C	D	E	F	G			
2.2.1 After treatment																				
Kovar 1992	-2.4	2.3	47	0.2	2.5	45	0.0%	-1.07 [-1.51, -0.64]	1992											
Schlikke 1996	7.6	3.5	10	9.5	4	10	0.0%	Not estimable	1996											
Bautch 1997	-23.4	9.7	15	-17.9	1.9	15	0.0%	-0.77 [-1.51, -0.02]	1997											
Rogind 1998	10.5	3.2	11	11.5	3.9	12	0.0%	-0.27 [-1.09, 0.55]	1998											
v Baar 1998	-1.3	5.7	54	-0.5	5.6	59	5.5%	-0.14 [-0.51, 0.23]	1998											
Pelouquin 1999	-1.5	2.4	59	-0.5	2.6	65	0.0%	-0.40 [-0.75, -0.04]	1999											
Maurer 1999	-106.9	390	49	-88.3	390	49	5.3%	-0.05 [-0.44, 0.35]	1999											
Hopman-Rock 2000	-0.8	4.6	37	-1.7	5.2	34	0.0%	0.18 [-0.28, 0.65]	2000											
Fransen 2001	-7.7	19.9	83	0.1	20.5	43	5.5%	-0.39 [-0.76, -0.01]	2001											
Gur 2002	37.9	5.9	8	50.1	12.1	6	1.6%	-1.27 [-2.46, -0.07]	2002											
Topp 2002	10.7	10.8	35	10.8	10.8	35	0.0%	-0.01 [-0.48, 0.46]	2002											
Foley 2003	-2.8	7.9	21	2.1	8.1	20	0.0%	-0.60 [-1.23, 0.03]	2003											
Thorstensen 2005	-2	12	30	0.6	18.2	31	0.0%	-0.17 [-0.67, 0.34]	2005											
Hay 2006	24.3	15.2	95	30.2	12.8	90	6.1%	-0.42 [-0.71, -0.13]	2006											
Yip 2007	4.6	3.8	79	4.5	3.6	70	0.0%	0.03 [-0.29, 0.35]	2007											
Dai 2008	13.7	13.5	63	18.6	16.4	58	5.6%	-0.33 [-0.68, 0.03]	2008											
Jan 2008	14.7	8.5	34	22.5	10.9	30	4.5%	-0.79 [-1.31, -0.28]	2008											
Lund 2008	-64.1	11.5	25	-61.1	11.4	14	0.0%	-0.26 [-0.91, 0.40]	2008											
Lim 2008	-6.5	10.6	53	-2.6	10.9	54	5.4%	-0.36 [-0.74, 0.02]	2008											
Lund 2008	-62.7	12	27	-61.1	11.4	13	0.0%	-0.13 [-0.80, 0.53]	2008											
Jan 2009	12.3	9.8	35	25	11.8	35	4.5%	-1.16 [-1.67, -0.65]	2009											
Lin 2009	10.1	8.3	36	24.9	11.8	36	4.4%	-1.44 [-1.96, -0.91]	2009											
Lim 2010	23.6	12.8	22	27.6	18.3	10	0.0%	-0.27 [-1.02, 0.48]	2010											
Lim 2010	20.9	9.9	24	27.6	18.3	10	0.0%	-0.51 [-1.26, 0.24]	2010											
Salli 2010	20.7	8.9	47	32.6	11.6	24	4.3%	-1.19 [-1.72, -0.66]	2010											
Bennell 2010	16.2	11.7	45	21.9	11	44	5.1%	-0.50 [-0.92, -0.08]	2010											
Wang 2011	-76	16	26	-69	18	13	0.0%	-0.41 [-1.08, 0.26]	2011											
Wang 2011	-82	14	26	-69	18	13	0.0%	-0.83 [-1.52, -0.13]	2011											
Simao 2012	-725	481.5	12	-650	370.4	6	2.2%	-0.16 [-1.14, 0.82]	2012											
Simao 2012	-847.5	518.9	11	-650	370.4	6	2.1%	-0.39 [-1.40, 0.61]	2012											
Kao 2012	41.2	31.2	114	33.4	27.2	91	0.0%	0.26 [-0.01, 0.54]	2012											
Bruce-Brand 2012	33.9	12.9	10	26.1	15.2	6	2.0%	0.53 [-0.50, 1.57]	2012											
Salacinsky 2012	-84.2	13.9	13	-71.1	16.2	15	0.0%	-0.84 [-1.62, -0.06]	2012											
Messier 2013	17.7	10.5	130	18.3	9.6	123	6.4%	-0.06 [-0.31, 0.19]	2013											
Worthley 2013	240	249	15	475	282	9	2.6%	-0.87 [-1.74, 0.00]	2013											
Av 2013	13.4	5.1	20	35.8	14.1	20	0.0%	-2.07 [-2.85, -1.29]	2013											
Villadsen 2014	-2.6	12.2	41	0.9	12	40	0.0%	-0.29 [-0.72, 0.15]	2014											
Henriksen 2014	-4.2	10.8	25	-1.4	11	23	0.0%	-0.25 [-0.82, 0.32]	2014											
Rosedale 2014	-65	20	93	-50	18	53	5.7%	-0.77 [-1.12, -0.42]	2014											
Muttanen 2014/Koli 2015	-1	6.1	36	1	4.8	40	0.0%	-0.36 [-0.82, 0.09]	2014											
Segal 2015	-3.3	6	29	1	6	19	3.9%	-0.70 [-1.30, -0.11]	2015											
Samut 2015	14.6	11.7	14	29.9	11.3	13	2.7%	-1.29 [-2.13, -0.45]	2015											
Jorge 2015	17.3	12.4	29	26.7	10.2	31	4.4%	-0.82 [-1.35, -0.29]	2015											
Da Silva 2015	2.3	1.4	15	3.1	1.5	15	0.0%	-0.54 [-1.27, 0.19]	2015											
Bennell 2016	19.2	10.1	67	23.5	10.6	33	5.1%	-0.42 [-0.84, 0.01]	2016											
Bennell 2016	15.4	9.2	68	23.5	10.6	33	5.0%	-0.83 [-1.26, -0.40]	2016											
Munukka 2016	-4	9.9	42	0	8.3	42	0.0%	-0.43 [-0.87, -0.00]	2016											
Subtotal (95% CI)			1080			860	100.0%	-0.58 [-0.75, -0.40]												
Heterogeneity: Tau ² = 0.11; Chi ² = 66.14, df = 22 (P < 0.00001); I ² = 67%																				
Test for overall effect: Z = 6.52 (P < 0.00001)																				
2.2.2 Three months after treatment																				
Quilty 2003	26.5	13.2	40	27.5	10.7	43	15.5%	-0.08 [-0.51, 0.35]	2003											
Messier 2004	-465	114	89	-428	113.3	78	0.0%	-0.32 [-0.63, -0.02]	2004											
Hay 2006	25.5	16.3	94	28.2	13.2	94	30.2%	-0.18 [-0.47, 0.11]	2006											
Yip 2007	4.7	3.7	67	4.4	3.3	53	0.0%	0.08 [-0.28, 0.44]	2007											
Lund 2008	-63	13.5	27	-61.4	13.5	13	0.0%	-0.12 [-0.78, 0.55]	2008											
Lund 2008	-63.9	14.5	25	-61.4	13.5	14	0.0%	-0.17 [-0.83, 0.48]	2008											
Bruce-Brand 2012	31.5	14.4	10	21.7	18.9	6	3.0%	0.57 [-0.46, 1.61]	2012											
Rosedale 2014	-61	17	79	-52	16	45	19.9%	-0.54 [-0.91, -0.17]	2014											
Segal 2015	-3.1	7.1	29	-0.8	7	19	9.0%	-0.32 [-0.90, 0.26]	2015											
Christensen 2015	6.2	14.5	64	8.4	14.5	64	22.4%	-0.15 [-0.50, 0.20]	2015											
Subtotal (95% CI)			316			271	100.0%	-0.22 [-0.40, -0.04]												
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 5.76, df = 5 (P = 0.33); I ² = 13%																				
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)																				
2.2.3 Six months after treatment																				
Rogind 1998	10	2.6	11	11.5	6	12	0.0%	-0.31 [-1.13, 0.52]	1998											
Thorstensen 2005	-0.9	13.1	30	1.9	16.5	31	0.0%	-0.19 [-0.69, 0.32]	2005											
Hay 2006	24.8	15.3	93	29	14.4	89	24.3%	-0.28 [-0.57, 0.01]	2006											
Hurley 2007	21.6	11.2	229	25	11.3	113	40.5%	-0.30 [-0.53, -0.08]	2007											
Abbott 2013	50	34.2	29	56.8	40	28	7.7%	-0.18 [-0.70, 0.34]	2013											
Segal 2015	-3.9	14.3	29	-2.9	14.7	19	6.2%	-0.07 [-0.65, 0.51]	2015											
Bennell 2016	17.5	10.8	60	23.4	12.2	30	10.5%	-0.52 [-0.96, -0.07]	2016											
Bennell 2016	21.4	12	61	23.4	12.2	30	10.6%	-0.16 [-0.60, 0.27]	2016											
Subtotal (95% CI)			501			309	100.0%	-0.28 [-0.43, -0.14]												
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.06, df = 5 (P = 0.84); I ² = 0%																				
Test for overall effect: Z = 3.82 (P = 0.0001)																				
2.2.4 Twelve months after treatment																				
Ettinger 1997	1.7	0.5	144	1.9	0.5	75	0.0%	-0.40 [-0.68, -0.12]	1997											
Ettinger 1997	1.7	0.5	146	1.9	0.5	75	0.0%	-0.40 [-0.68, -0.12]	1997											
Quilty 2003	29.7	11.2	40	28.3	11.3	43	21.5%	0.12 [-0.31, 0.55]	2003											
Messier 2004	-472.7</																			

Functioneren

Oefentherapie op groepsverband in studies van goed kwaliteit en voldoende grootte

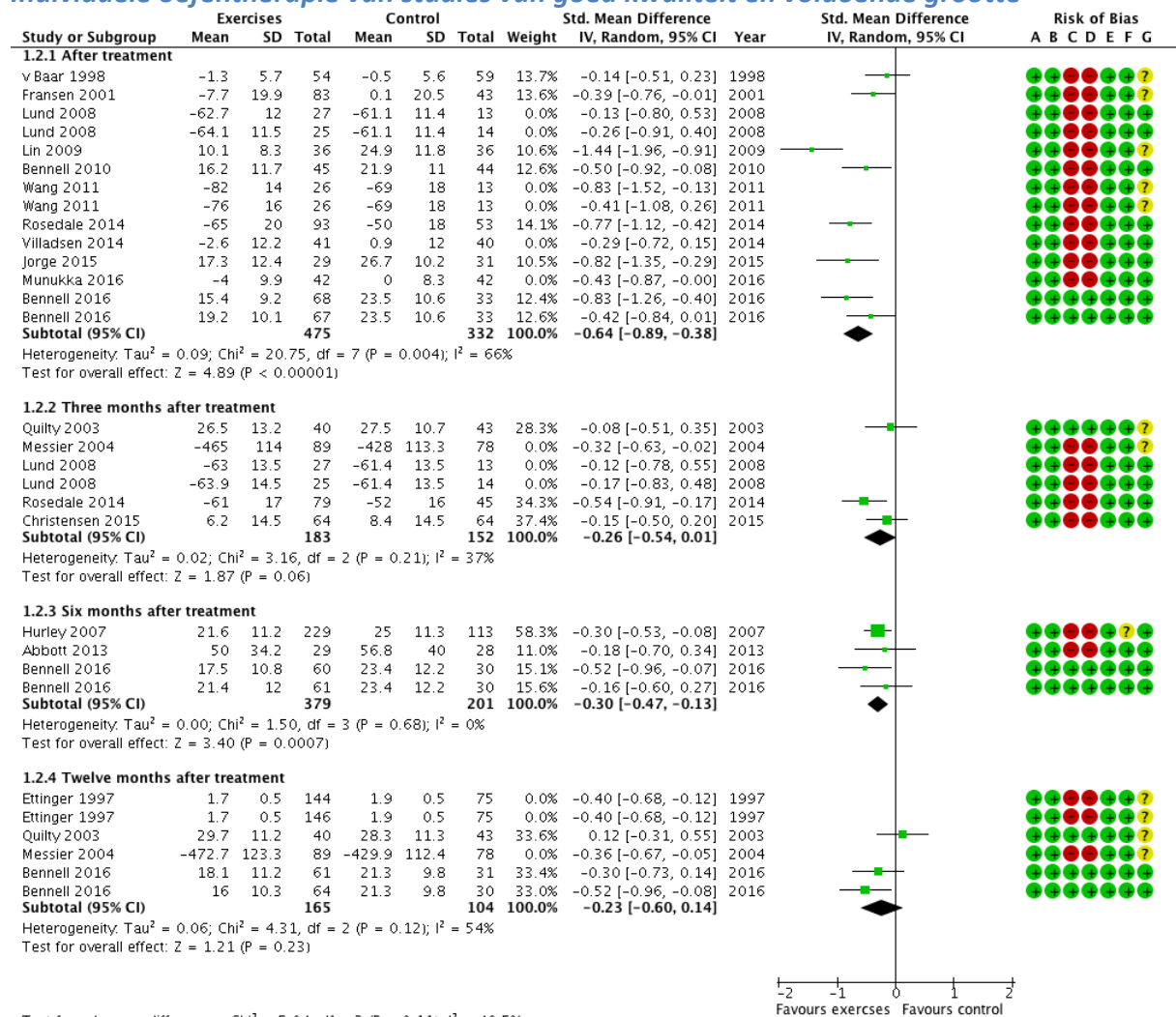


Risk of bias legend

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

Functioneren

Individuele oefentherapie van studies van goed kwaliteit en voldoende grootte



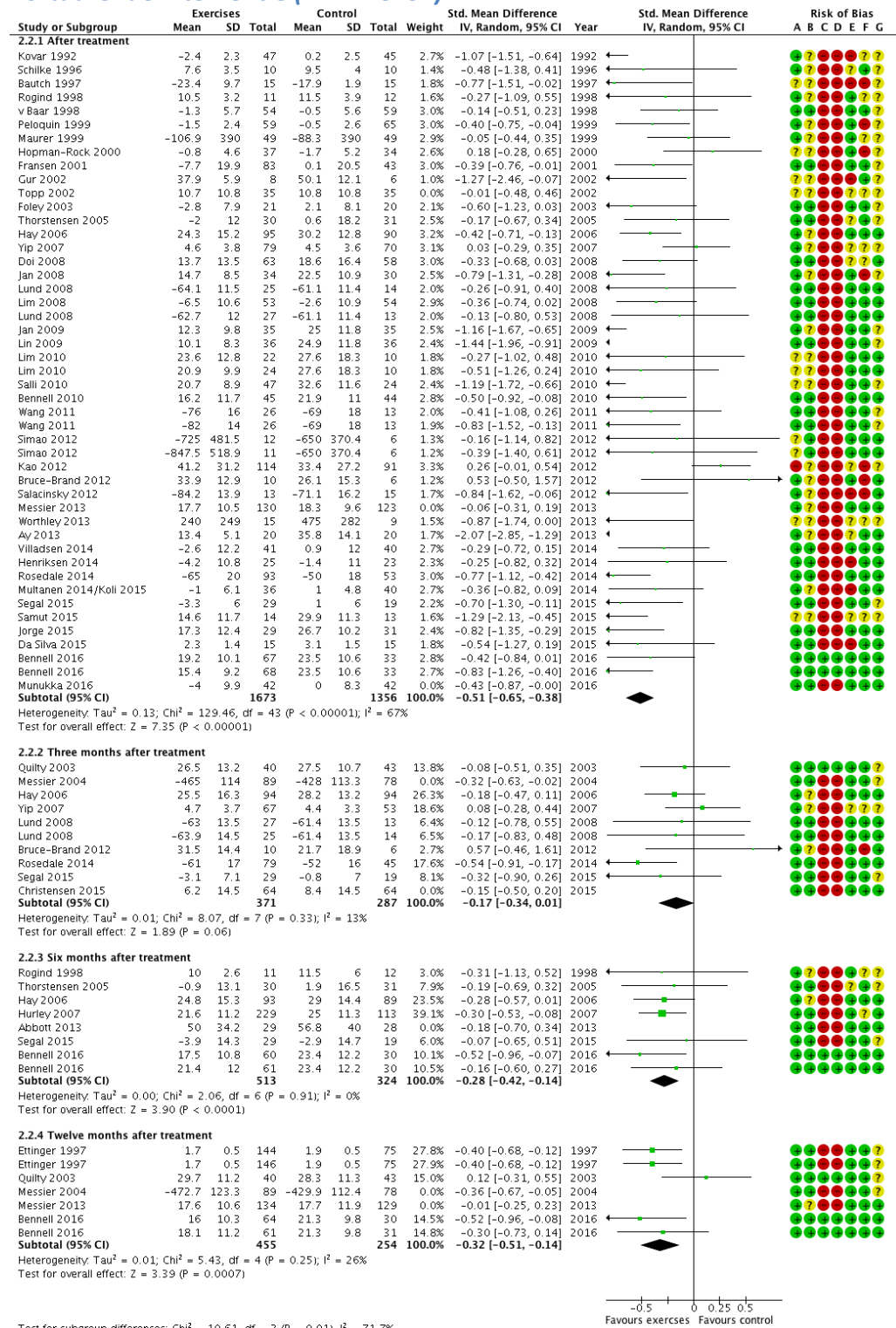
Test for subgroup differences: Chi² = 5.94, df = 3 (P = 0.11), I² = 49.5%

Risk of bias legend

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

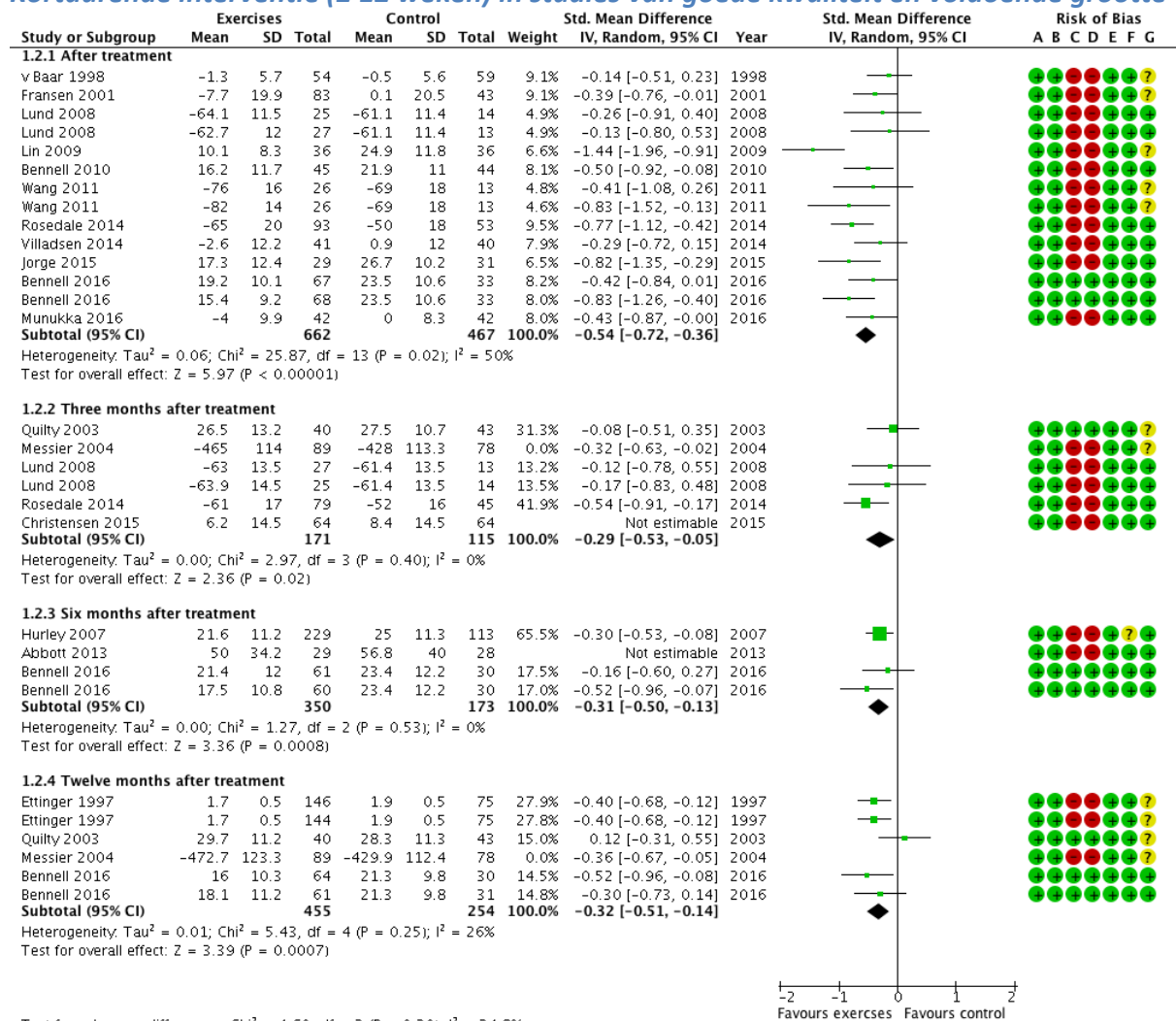
Functioneren

Kortdurende interventie (≤ 12 weken)



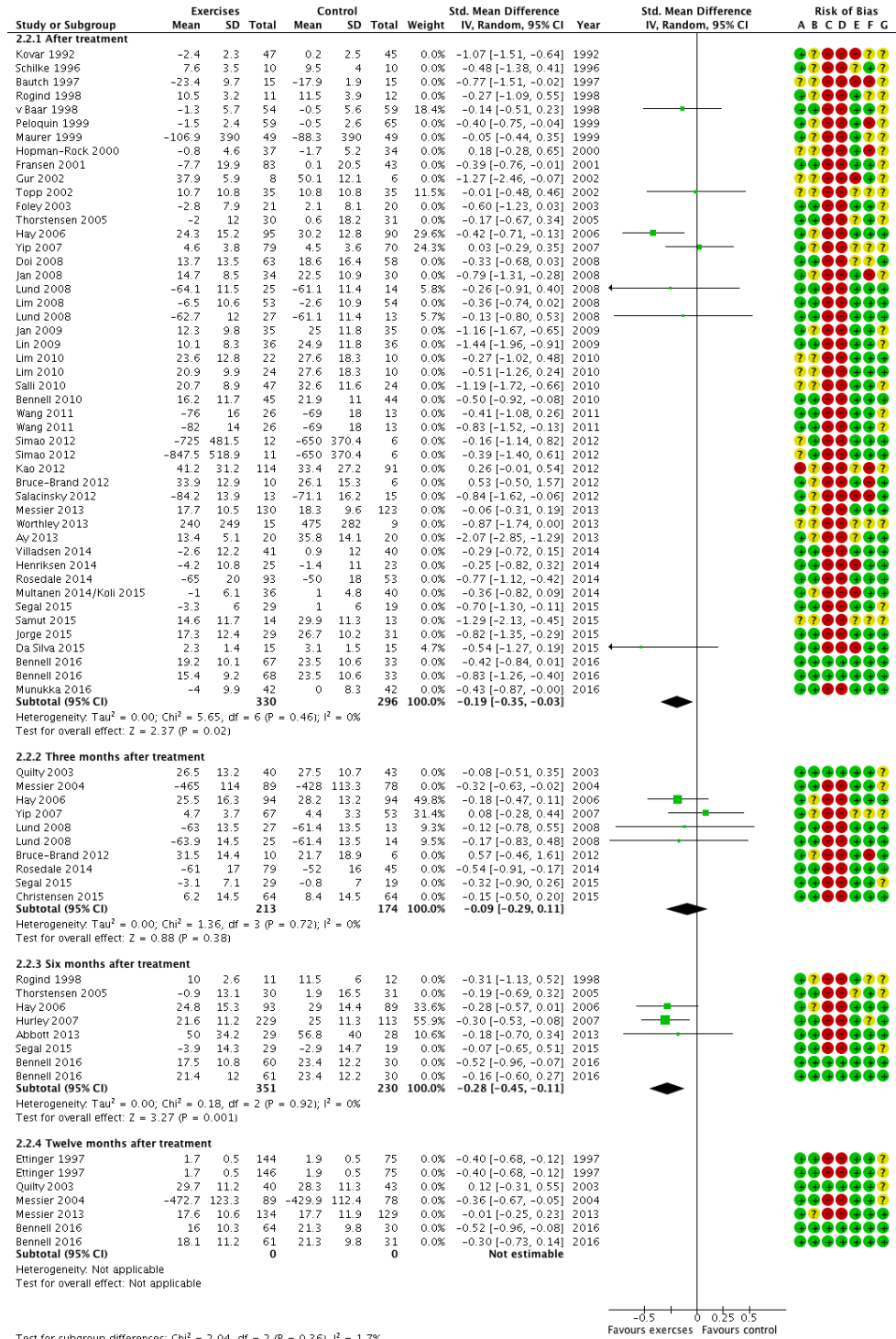
Functioneren

Kortdurende interventie (≤ 12 weken) in studies van goede kwaliteit en voldoende grootte



Functioneren

Klinische criteria

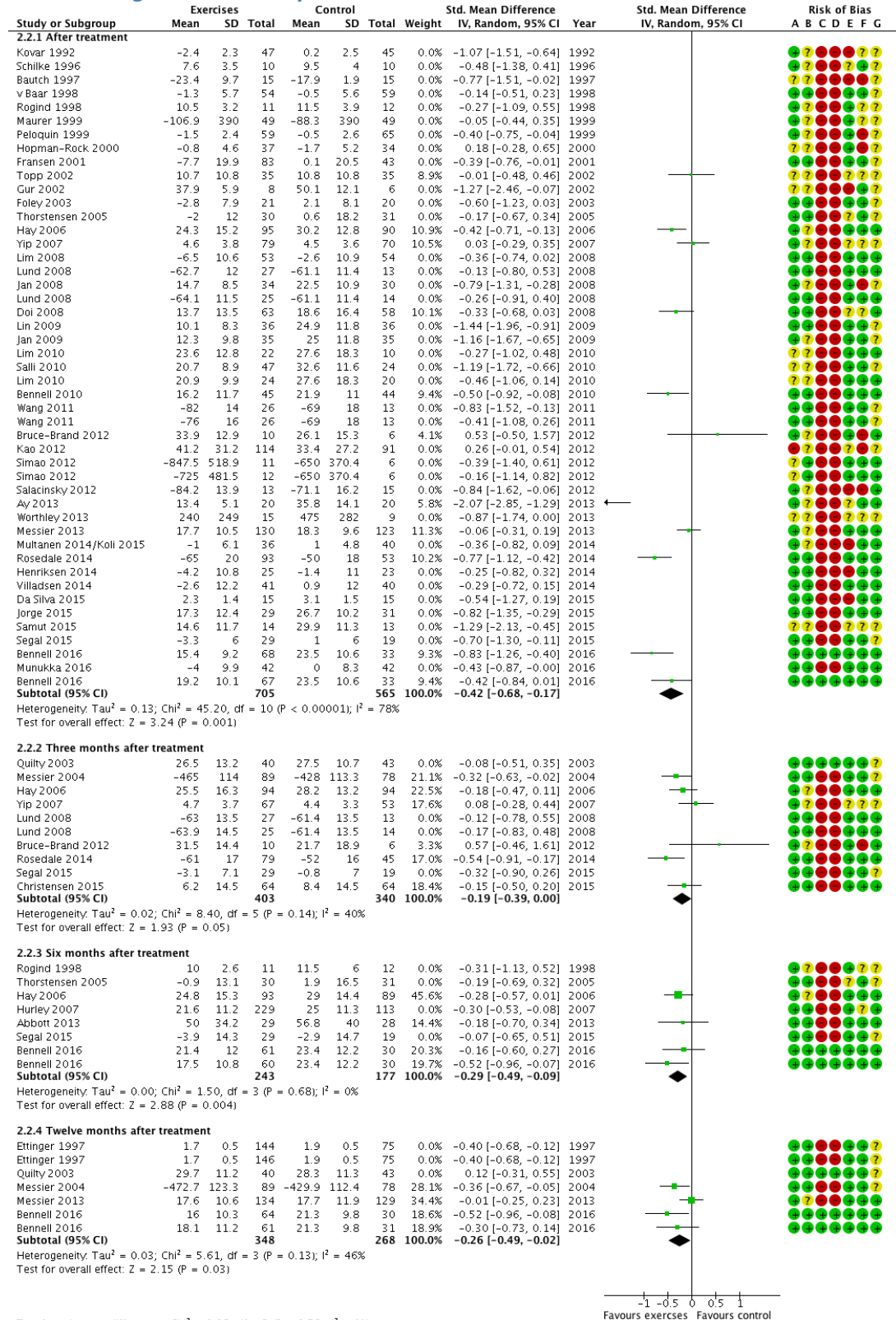


Functioneren

Volledige mate van supervisie

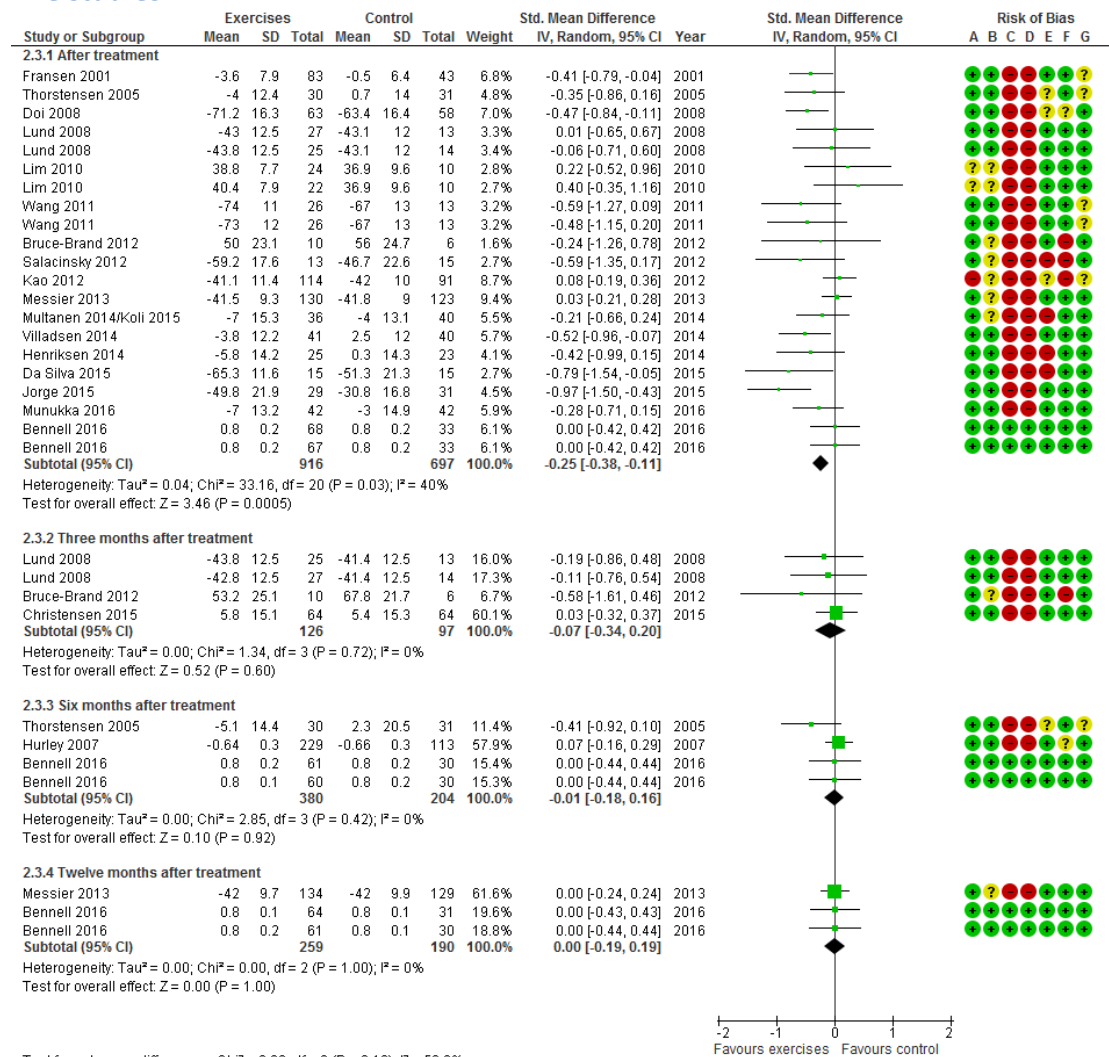
Study or Subgroup	Exercises			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias									
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total					A	B	C	D	E	F	G			
2.2.1 After treatment																				
Kovar 1992	-2.4	2.3	47	0.2	2.5	45	3.6%	-1.07 [-1.51, -0.64]	1992			●	●	●	●	●	●			
Schilke 1996	7.6	3.5	10	9.5	4	10	1.9%	-0.48 [-1.38, 0.41]	1996			●	●	●	●	●	●			
Bautch 1997	-23.4	9.7	15	-17.9	1.9	15	2.4%	-0.77 [-1.51, -0.02]	1997			●	●	●	●	●	●			
v Baar 1998	-1.3	5.7	54	-0.5	5.6	59	3.9%	-0.14 [-0.51, 0.23]	1998			●	●	●	●	●	●			
Rogind 1998	10.5	3.2	11	11.5	3.9	12	2.1%	-0.27 [-1.09, 0.55]	1998			●	●	●	●	●	●			
Maurer 1999	-106.9	390	49	-88.3	390	49	3.8%	-0.05 [-0.44, 0.35]	1999			●	●	●	●	●	●			
Peloquin 1999	-1.5	2.4	59	-0.5	2.6	65	4.0%	-0.40 [-0.75, -0.04]	1999			●	●	●	●	●	●			
Hopman-Rock 2000	-0.8	4.6	37	-1.7	5.2	34	3.5%	0.18 [-0.28, 0.65]	2000			●	●	●	●	●	●			
Fransen 2001	-7.7	19.9	83	0.1	20.5	43	3.9%	-0.39 [-0.76, -0.01]	2001			●	●	●	●	●	●			
Topp 2002	10.7	10.8	35	10.8	10.8	35	0.0%	-0.01 [-0.48, 0.46]	2002			●	●	●	●	●	●			
Gur 2002	37.9	5.9	8	50.1	12.1	6	1.3%	-1.27 [-2.46, -0.07]	2002			●	●	●	●	●	●			
Foley 2003	-2.8	7.9	21	2.1	8.1	20	2.8%	-0.60 [-1.23, 0.03]	2003			●	●	●	●	●	●			
Thorstensen 2005	-2	12	30	0.6	18.2	31	3.3%	-0.17 [-0.67, 0.34]	2005			●	●	●	●	●	●			
Hay 2006	24.3	15.2	95	30.2	12.8	90	0.0%	-0.42 [-0.71, -0.13]	2006			●	●	●	●	●	●			
Yip 2007	4.6	3.8	79	4.5	3.6	70	0.0%	0.03 [-0.29, 0.35]	2007			●	●	●	●	●	●			
Lim 2008	-6.5	10.6	53	-2.6	10.9	54	0.0%	-0.36 [-0.74, 0.02]	2008			●	●	●	●	●	●			
Lund 2008	-62.7	12	27	-61.1	11.4	13	2.7%	-0.13 [-0.80, 0.53]	2008			●	●	●	●	●	●			
Jan 2008	14.7	8.5	34	22.5	10.9	30	3.3%	-0.79 [-1.31, -0.28]	2008			●	●	●	●	●	●			
Lund 2008	-64.1	11.5	25	-61.1	11.4	14	2.7%	-0.26 [-0.91, 0.40]	2008			●	●	●	●	●	●			
Doi 2008	13.7	13.5	63	18.6	16.4	58	0.0%	-0.33 [-0.68, 0.03]	2008			●	●	●	●	●	●			
Lin 2009	10.1	8.3	36	24.9	11.8	36	3.2%	-1.44 [-1.96, -0.91]	2009			●	●	●	●	●	●			
Jan 2009	12.3	9.8	35	25	11.8	35	3.3%	-1.16 [-1.67, -0.65]	2009			●	●	●	●	●	●			
Lim 2010	23.6	12.8	22	27.6	18.3	10	2.4%	-0.27 [-1.02, 0.48]	2010			●	●	●	●	●	●			
Salli 2010	20.7	8.9	47	32.6	11.6	24	3.2%	-1.19 [-1.72, -0.66]	2010			●	●	●	●	●	●			
Lim 2010	20.9	9.9	24	27.6	18.3	20	2.9%	-0.46 [-1.06, 0.14]	2010			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2010	16.2	11.7	45	21.9	11	44	0.0%	-0.50 [-0.92, -0.08]	2010			●	●	●	●	●	●			
Wang 2011	-82	14	26	-69	18	13	2.6%	-0.83 [-1.52, -0.13]	2011			●	●	●	●	●	●			
Wang 2011	-76	16	26	-69	18	13	2.6%	-0.41 [-1.08, 0.26]	2011			●	●	●	●	●	●			
Bruce-Brand 2012	33.9	12.9	10	26.1	15.3	6	0.0%	0.53 [-0.50, 1.57]	2012			●	●	●	●	●	●			
Kao 2012	41.2	31.2	114	33.4	27.2	91	4.3%	0.26 [-0.01, 0.54]	2012			●	●	●	●	●	●			
Simao 2012	-847.5	518.9	11	-650	370.4	6	1.7%	-0.39 [-1.40, 0.61]	2012			●	●	●	●	●	●			
Simao 2012	-725	481.5	12	-650	370.4	6	1.7%	-0.16 [-1.14, 0.82]	2012			●	●	●	●	●	●			
Salacinsky 2012	-84.2	13.9	13	-71.1	16.2	15	2.3%	-0.84 [-1.62, -0.06]	2012			●	●	●	●	●	●			
Ay 2013	13.4	5.1	20	35.8	14.1	20	0.0%	-2.07 [-2.85, -1.29]	2013			●	●	●	●	●	●			
Worthley 2013	240	249	15	475	282	9	0.0%	-0.87 [-1.74, 0.00]	2013			●	●	●	●	●	●			
Messier 2013	17.7	10.5	130	18.3	9.6	123	0.0%	-0.06 [-0.31, 0.19]	2013			●	●	●	●	●	●			
Multanen 2014/Koli 2015	-1	6.1	36	1	4.8	40	3.5%	-0.36 [-0.82, 0.09]	2014			●	●	●	●	●	●			
Rosedale 2014	-65	20	93	-50	18	53	0.0%	-0.77 [-1.12, -0.42]	2014			●	●	●	●	●	●			
Henriksen 2014	-4.2	10.8	25	-1.4	11	23	3.0%	-0.25 [-0.82, 0.32]	2014			●	●	●	●	●	●			
Villadsen 2014	-2.6	12.2	41	0.9	12	40	3.6%	-0.29 [-0.72, 0.15]	2014			●	●	●	●	●	●			
Da Silva 2015	2.3	1.4	15	3.1	1.5	15	2.4%	-0.54 [-1.27, 0.19]	2015			●	●	●	●	●	●			
Jorge 2015	17.3	12.4	29	26.7	10.2	31	3.2%	-0.82 [-1.35, -0.29]	2015			●	●	●	●	●	●			
Samut 2015	14.6	11.7	14	29.9	11.3	13	2.1%	-1.29 [-2.13, -0.45]	2015			●	●	●	●	●	●			
Segal 2015	-3.3	6	29	1	6	19	2.9%	-0.70 [-1.30, -0.11]	2015			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2016	15.4	9.2	68	23.5	10.6	33	0.0%	-0.83 [-1.26, -0.40]	2016			●	●	●	●	●	●			
Munukka 2016	-4	9.9	42	0	8.3	42	3.6%	-0.43 [-0.87, 0.00]	2016			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2016	19.2	10.1	67	23.5	10.6	33	0.0%	-0.42 [-0.84, 0.01]	2016			●	●	●	●	●	●			
Subtotal (95% CI)			1107			938	100.0%	-0.50 [-0.66, -0.35]		◆		●	●	●	●	●	●			
Heterogeneity: Tau ² = 0.13; Chi ² = 92.91, df = 33 (P < 0.00001); I ² = 64%																				
Test for overall effect: Z = 6.22 (P < 0.00001)																				
2.2.2 Three months after treatment																				
Quilty 2003	26.5	13.2	40	27.5	10.7	43	41.6%	-0.08 [-0.51, 0.35]	2003			●	●	●	●	●	●			
Messier 2004	-465	114	89	-428	113.3	78	0.0%	-0.32 [-0.63, -0.02]	2004			●	●	●	●	●	●			
Hay 2006	25.5	16.3	94	28.2	13.2	94	0.0%	-0.18 [-0.47, 0.11]	2006			●	●	●	●	●	●			
Yip 2007	4.7	3.7	67	4.4	3.3	53	0.0%	0.08 [-0.28, 0.44]	2007			●	●	●	●	●	●			
Lund 2008	-63	13.5	27	-61.4	13.5	13	17.6%	-0.12 [-0.78, 0.55]	2008			●	●	●	●	●	●			
Lund 2008	-63.9	14.5	25	-61.4	13.5	14	18.0%	-0.17 [-0.83, 0.48]	2008			●	●	●	●	●	●			
Bruce-Brand 2012	31.5	14.4	10	21.7	18.9	6	0.0%	0.57 [-0.46, 1.61]	2012			●	●	●	●	●	●			
Rosedale 2014	-61	17	79	-52	16	45	0.0%	-0.54 [-0.91, -0.17]	2014			●	●	●	●	●	●			
Segal 2015	-3.1	7.1	29	-0.8	7	19	22.8%	-0.32 [-0.90, 0.26]	2015			●	●	●	●	●	●			
Christensen 2015	6.2	14.5	64	8.4	14.5	64	0.0%	-0.15 [-0.50, 0.20]	2015			●	●	●	●	●	●			
Subtotal (95% CI)			121			89	100.0%	-0.16 [-0.44, 0.12]		◆		●	●	●	●	●	●			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.43, df = 3 (P = 0.93); I ² = 0%																				
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)																				
2.2.3 Six months after treatment																				
Rogind 1998	10	2.6	11	11.5	6	12	5.3%	-0.31 [-1.13, 0.52]	1998			●	●	●	●	●	●			
Thorstensen 2005	-0.9	13.1	30	1.9	16.5	31	14.2%	-0.19 [-0.69, 0.32]	2005			●	●	●	●	●	●			
Hay 2006	24.8	15.3	93	29	14.4	89	0.0%	-0.28 [-0.57, 0.01]	2006			●	●	●	●	●	●			
Hurley 2007	21.6	11.2	229	25	11.3	113	69.9%	-0.30 [-0.53, -0.08]	2007			●	●	●	●	●	●			
Abbott 2013	50	34.2	29	56.8	40	28	0.0%	-0.18 [-0.70, 0.34]	2013			●	●	●	●	●	●			
Segal 2015	-3.9	14.3	29	-2.9	14.7	19	10.7%	-0.07 [-0.65, 0.51]	2015			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2016	21.4	12	61	23.4	12.2	30	0.0%	-0.16 [-0.60, 0.27]	2016			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2016	17.5	10.8	60	23.4	12.2	30	0.0%	-0.52 [-0.96, -0.07]	2016			●	●	●	●	●	●			
Subtotal (95% CI)			299			175	100.0%	-0.26 [-0.45, -0.07]		◆		●	●	●	●	●	●			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.65, df = 3 (P = 0.88); I ² = 0%																				
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)																				
2.2.4 Twelve months after treatment																				
Ettinger 1997	1.7	0.5	144	1.9	0.5	75	37.4%	-0.40 [-0.68, -0.12]	1997			●	●	●	●	●	●			
Ettinger 1997	1.7	0.5	146	1.9	0.5	75	37.5%	-0.40 [-0.68, -0.12]	1997			●	●	●	●	●	●			
Quilty 2003	29.7	11.2	40	28.3	11.3	43	25.1%	0.12 [-0.31, 0.55]	2003			●	●	●	●	●	●			
Messier 2004	-472.7	123.3	89	-429.9	112.4	78	0.0%	-0.36 [-0.67, -0.05]	2004			●	●	●	●	●	●			
Messier 2013	17.6	10.6	134	17.7	11.9	129	0.0%	-0.01 [-0.25, 0.23]	2013			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2016	16	10.3	64	21.3	9.8	30	0.0%	-0.52 [-0.96, -0.08]	2016			●	●	●	●	●	●			
Bennell 2016	18.1	11.2	61	21.3	9.8	31	0.0%	-0.30 [-0.73, 0.14]	2016			●	●	●	●	●	●			
Subtotal (95% CI)			330			193	100.0%	-0.27 [-0.55, 0.02]		◆		●	●	●	●	●	●			
Heterogeneity: Tau ² = 0.04; Chi ² = 4.64, df = 2 (P = 0.10); I ² = 57%																				
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)																				

Niet volledige mate van supervisie



Kwaliteit van leven

Alle studies

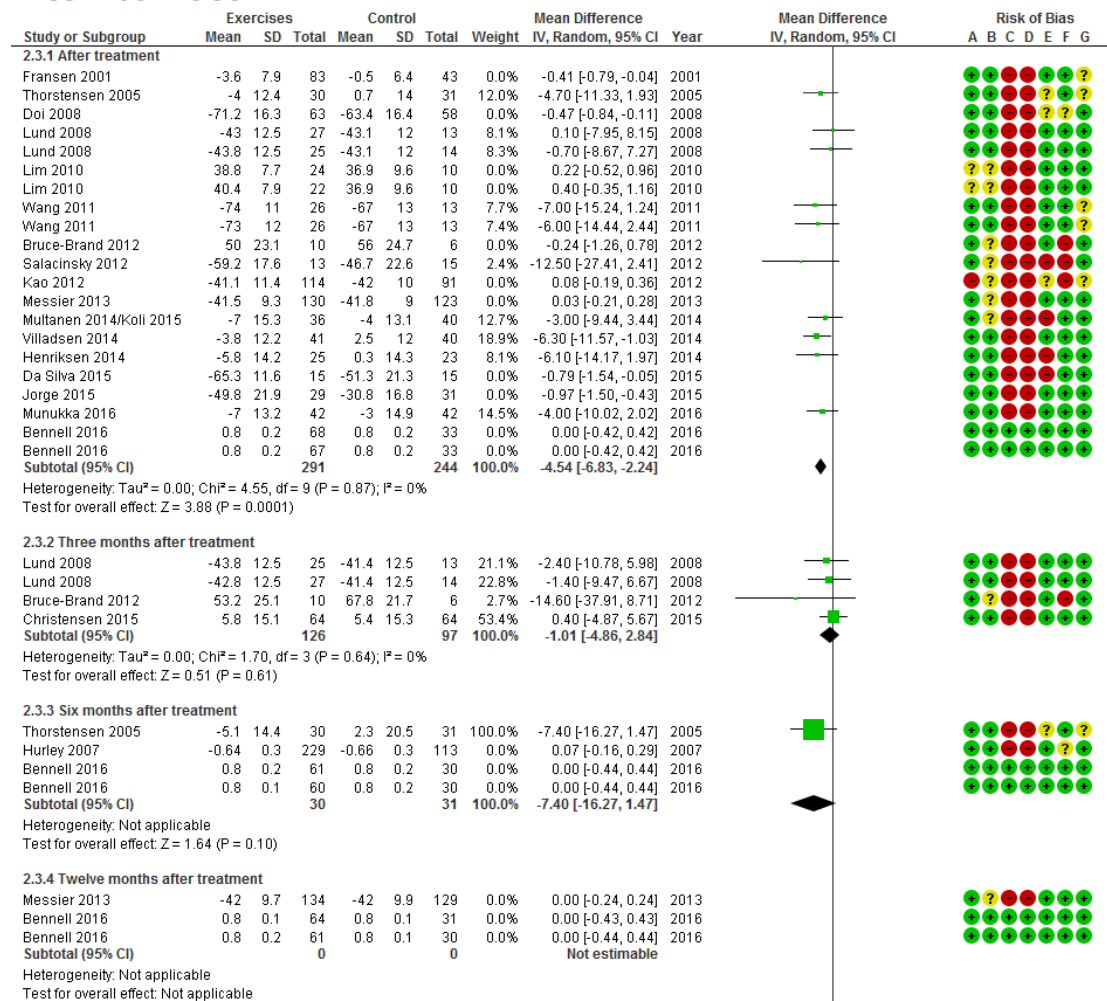


Test for subgroup differences: Chi² = 6.36, df = 3 (P = 0.10); I² = 52.8%

Risk of bias legend

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

Kwaliteit van leven Alleen voor KOOS



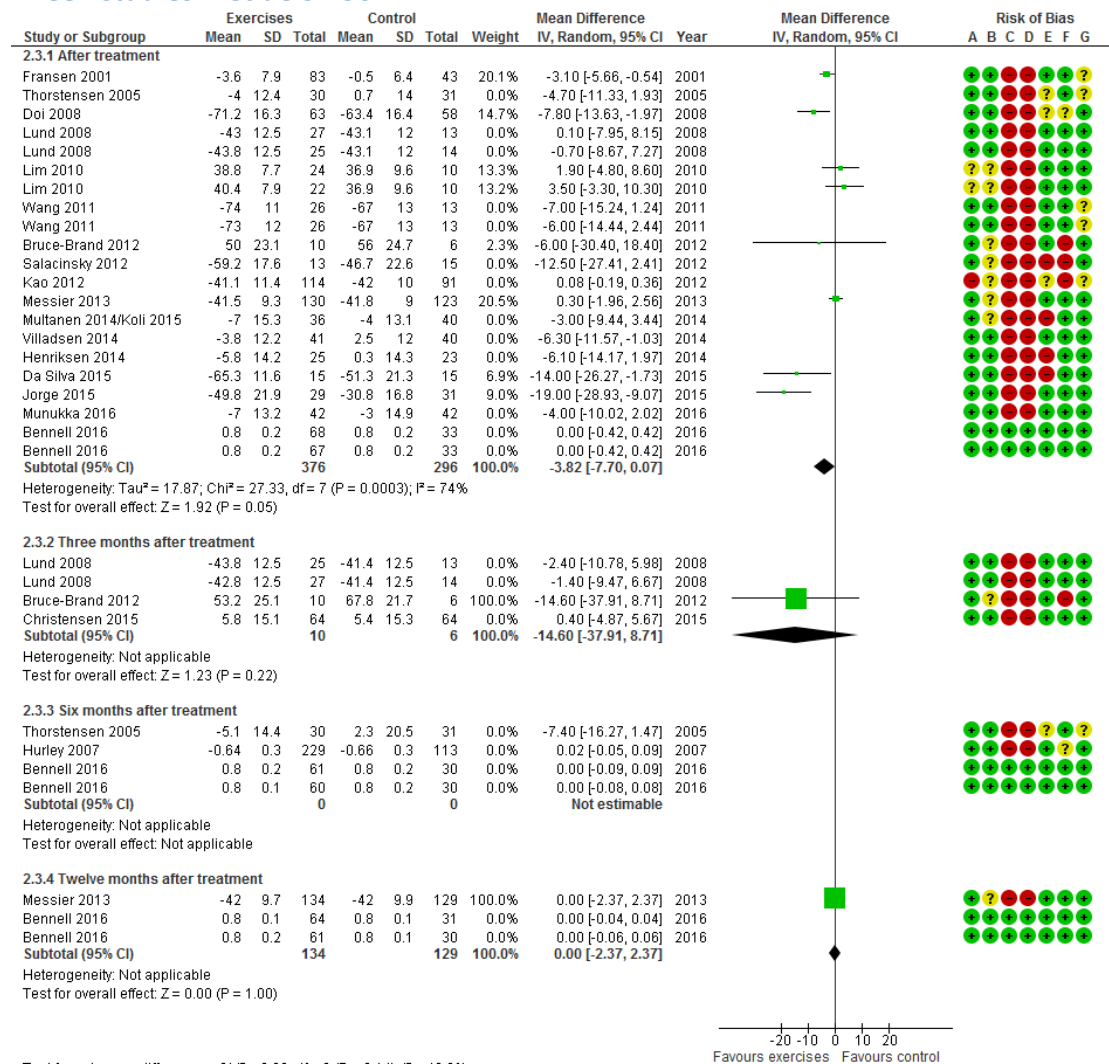
Test for subgroup differences: Chi² = 3.05, df = 2 (P = 0.22), I² = 34.4%

Risk of bias legend

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

Kwaliteit van leven

Alleen studies met de SF-36



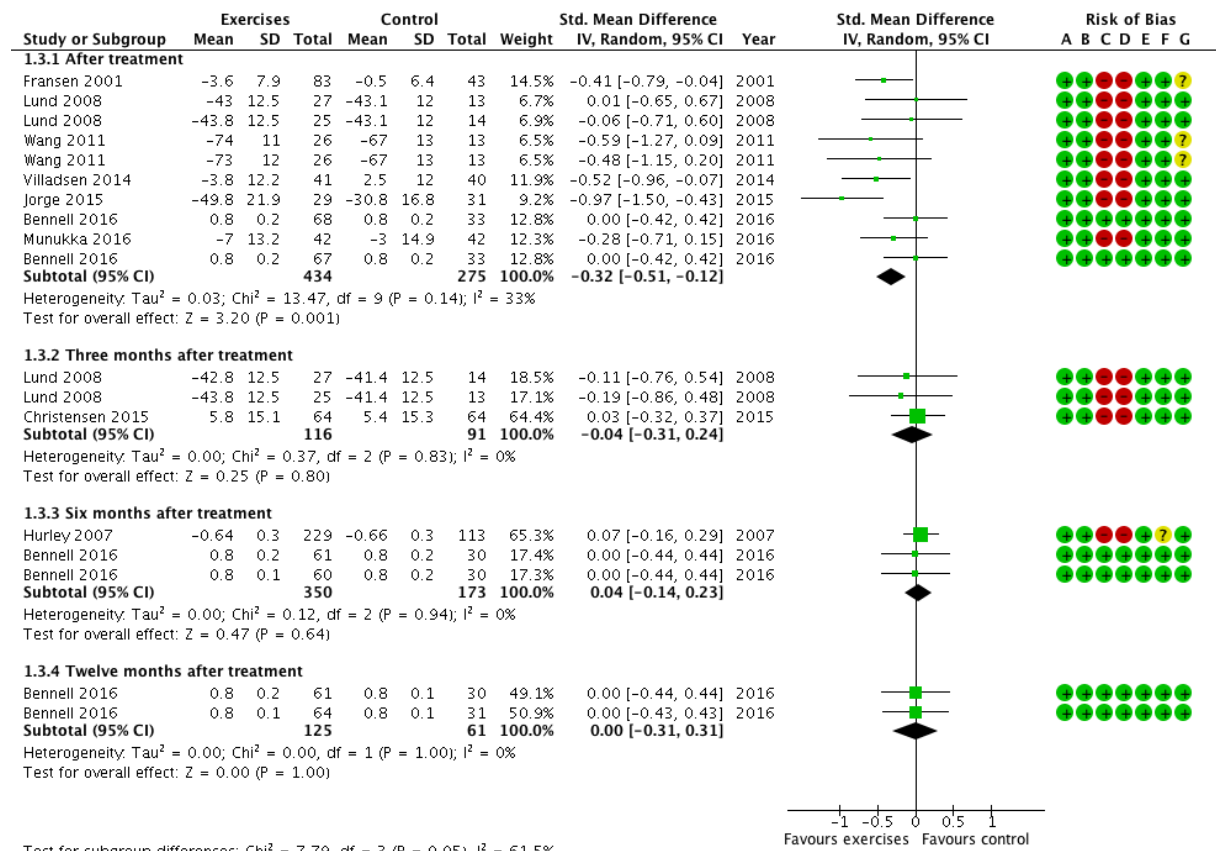
Test for subgroup differences: Chi² = 3.99, df = 2 (P = 0.14), I² = 49.9%

Risk of bias legend

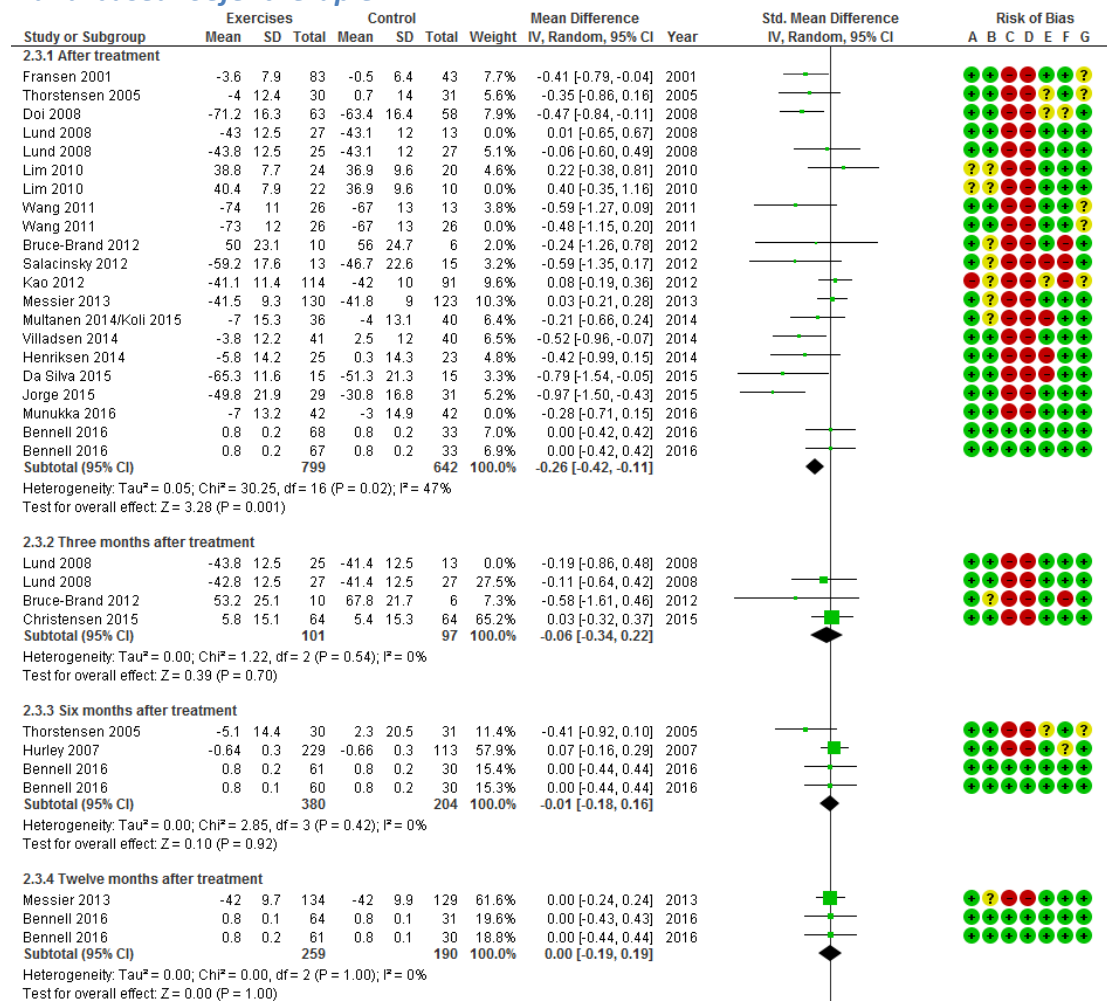
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

Kwaliteit van leven

Alleen studies van voldoende grootte en goede kwaliteit



Kwaliteit van leven 'Land-based' oefentherapie



Test for subgroup differences: Chi² = 6.36, df = 3 (P = 0.10), I² = 52.8%

Risk of bias legend

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

Kwaliteit van leven 'Water-based' oefentherapie

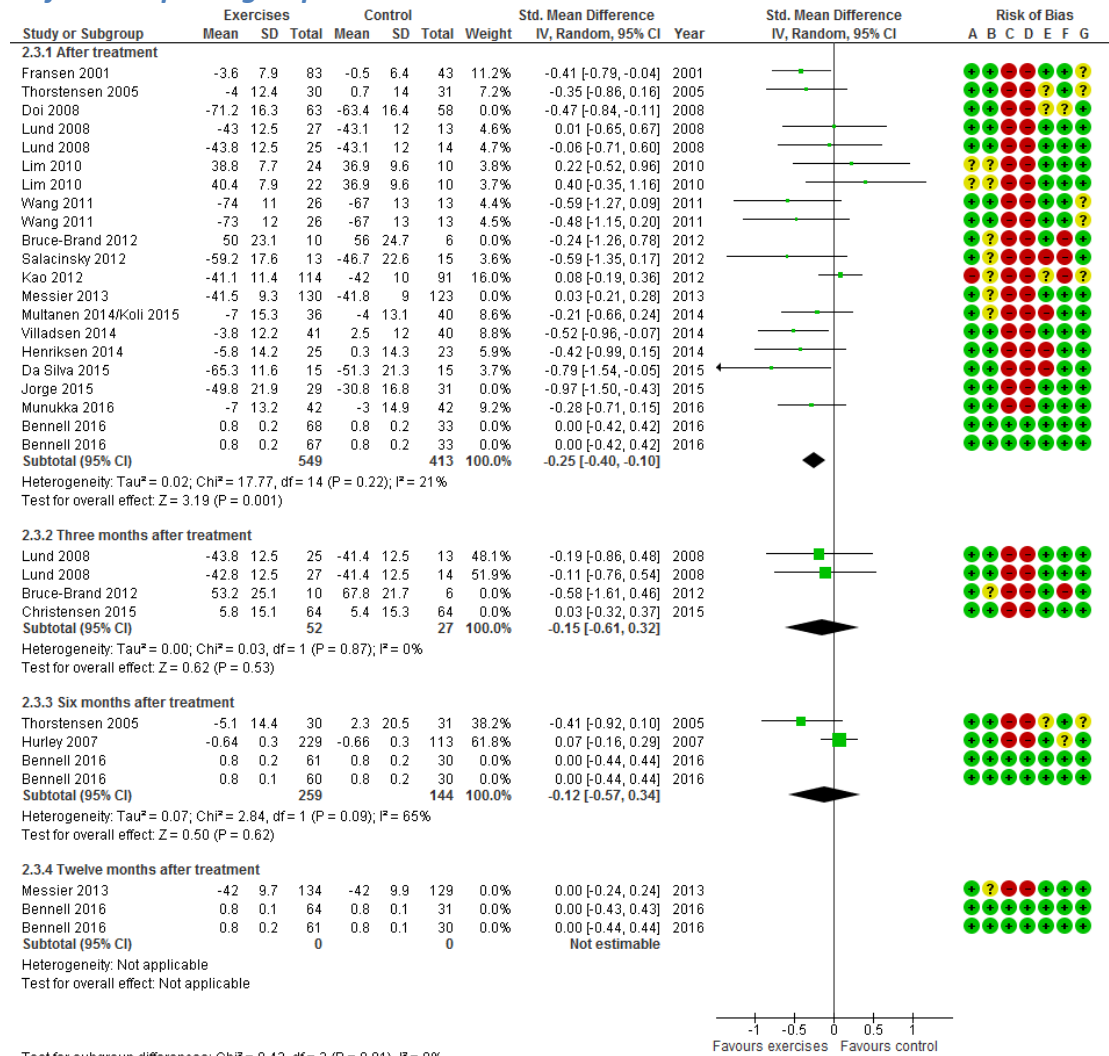
Study or Subgroup	Exercises			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias								
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total					A	B	C	D	E	F	G		
2.3.1 After treatment																			
Fransen 2001	-3.6	7.9	83	-0.5	6.4	43	0.0%	-0.41 [-0.79, -0.04]	2001										
Thorstensen 2005	-4	12.4	30	0.7	14	31	0.0%	-0.35 [-0.86, 0.16]	2005										
Lund 2008	-43.8	12.5	25	-43.1	12	14	0.0%	-0.06 [-0.71, 0.60]	2008										
Lund 2008	-43	12.5	27	-43.1	12	27	24.6%	0.01 [-0.53, 0.54]	2008										
Doi 2008	-71.2	16.3	63	-63.4	16.4	58	0.0%	-0.47 [-0.84, -0.11]	2008										
Lim 2010	38.8	7.7	24	36.9	9.6	10	0.0%	0.22 [-0.52, 0.96]	2010										
Lim 2010	40.4	7.9	22	36.9	9.6	20	20.6%	0.39 [-0.22, 1.00]	2010										
Wang 2011	-73	12	26	-67	13	26	23.6%	-0.47 [-1.02, 0.08]	2011										
Wang 2011	-74	11	26	-67	13	13	0.0%	-0.59 [-1.27, 0.09]	2011										
Bruce-Brand 2012	50	23.1	10	56	24.7	6	0.0%	-0.24 [-1.26, 0.78]	2012										
Kao 2012	-41.1	11.4	114	-42	10	91	0.0%	0.08 [-0.19, 0.36]	2012										
Salacinsky 2012	-59.2	17.6	13	-46.7	22.6	15	0.0%	-0.59 [-1.35, 0.17]	2012										
Messier 2013	-41.5	9.3	130	-41.8	9	123	0.0%	0.03 [-0.21, 0.28]	2013										
Villadsen 2014	-3.8	12.2	41	2.5	12	40	0.0%	-0.52 [-0.96, -0.07]	2014										
Henriksen 2014	-5.8	14.2	25	0.3	14.3	23	0.0%	-0.42 [-0.99, 0.15]	2014										
Multanen 2014/Koli 2015	-7	15.3	36	-4	13.1	40	0.0%	-0.21 [-0.66, 0.24]	2014										
Da Silva 2015	-65.3	11.6	15	-51.3	21.3	15	0.0%	-0.79 [-1.54, -0.05]	2015										
Jorge 2015	-49.8	21.9	29	-30.8	16.8	31	0.0%	-0.97 [-1.50, -0.43]	2015										
Bennell 2016	0.8	0.2	67	0.8	0.2	33	0.0%	0.00 [-0.42, 0.42]	2016										
Bennell 2016	0.8	0.2	68	0.8	0.2	33	0.0%	0.00 [-0.42, 0.42]	2016										
Munukka 2016	-7	13.2	42	-3	14.9	42	31.2%	-0.28 [-0.71, 0.15]	2016										
Subtotal (95% CI)			117			115	100.0%	-0.12 [-0.46, 0.22]											
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 5.01, df = 3 (P = 0.17); I ² = 40%																			
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)																			
2.3.2 Three months after treatment																			
Lund 2008	-42.8	12.5	27	-41.4	12.5	14	0.0%	-0.11 [-0.76, 0.54]	2008										
Lund 2008	-43.8	12.5	25	-41.4	12.5	27	100.0%	-0.19 [-0.73, 0.36]	2008										
Bruce-Brand 2012	53.2	25.1	10	67.8	21.7	6	0.0%	-0.58 [-1.61, 0.46]	2012										
Christensen 2015	5.8	15.1	64	5.4	15.3	64	0.0%	0.03 [-0.32, 0.37]	2015										
Subtotal (95% CI)			25			27	100.0%	-0.19 [-0.73, 0.36]											
Heterogeneity: Not applicable																			
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)																			
2.3.3 Six months after treatment																			
Thorstensen 2005	-5.1	14.4	30	2.3	20.5	31	0.0%	-0.41 [-0.92, 0.10]	2005										
Hurley 2007	-0.64	0.3	229	-0.66	0.3	113	0.0%	0.07 [-0.16, 0.29]	2007										
Bennell 2016	0.8	0.1	60	0.8	0.2	30	0.0%	0.00 [-0.44, 0.44]	2016										
Bennell 2016	0.8	0.2	61	0.8	0.2	30	0.0%	0.00 [-0.44, 0.44]	2016										
Subtotal (95% CI)			0			0		Not estimable											
Heterogeneity: Not applicable																			
Test for overall effect: Not applicable																			
2.3.4 Twelve months after treatment																			
Messier 2013	-42	9.7	134	-42	9.9	129	0.0%	0.00 [-0.24, 0.24]	2013										
Bennell 2016	0.8	0.1	64	0.8	0.1	31	0.0%	0.00 [-0.43, 0.43]	2016										
Bennell 2016	0.8	0.2	61	0.8	0.1	30	0.0%	0.00 [-0.44, 0.44]	2016										
Subtotal (95% CI)			0			0		Not estimable											
Heterogeneity: Not applicable																			
Test for overall effect: Not applicable																			

Test for subgroup differences: Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82), I² = 0%

Risk of bias legend

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

Kwaliteit van leven Oefentherapie in groepsverband

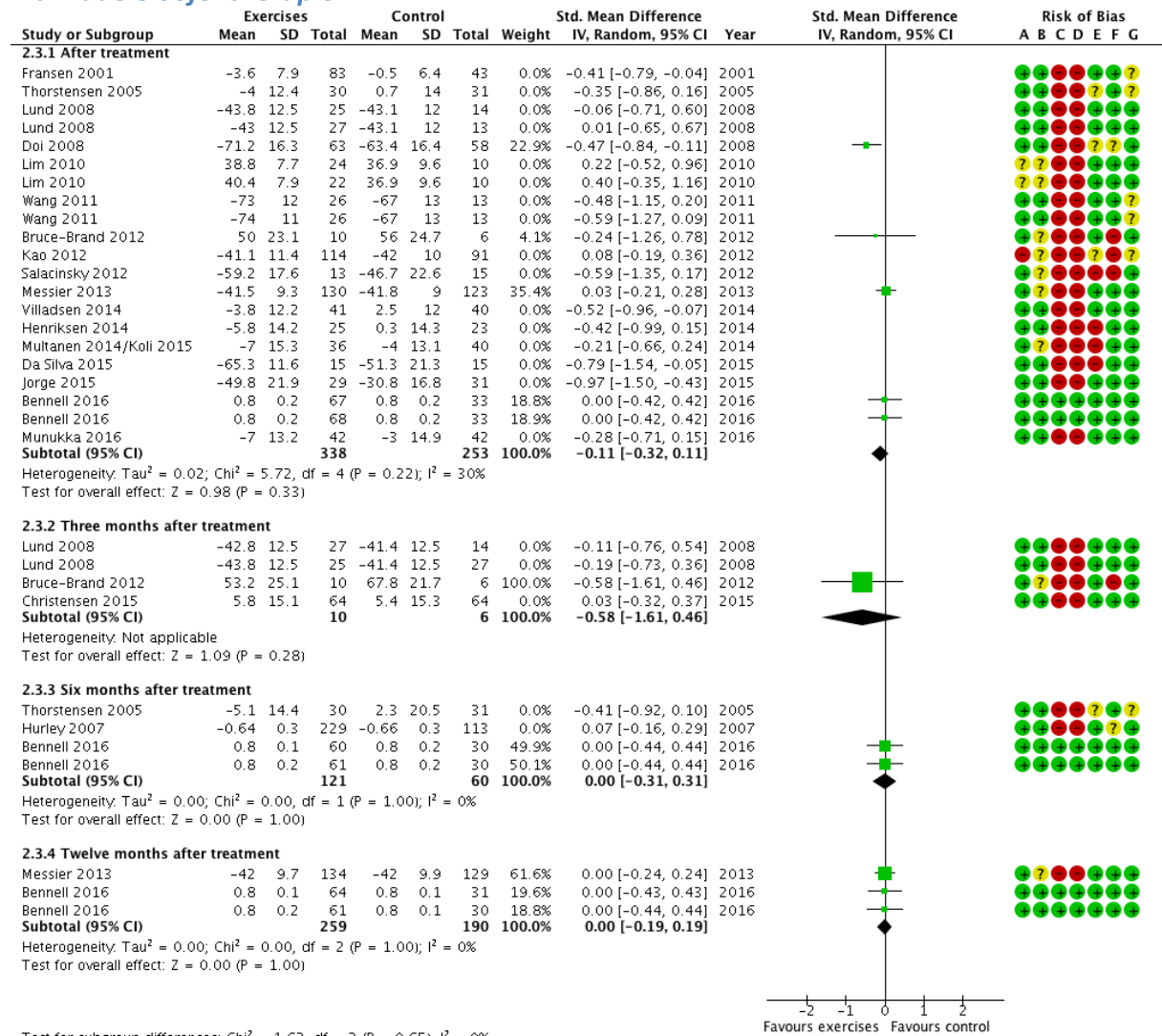


Test for subgroup differences: Chi² = 0.43, df = 2 (P = 0.81), I² = 0%

Risk of bias legend

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

Kwaliteit van leven Individuele oefentherapie

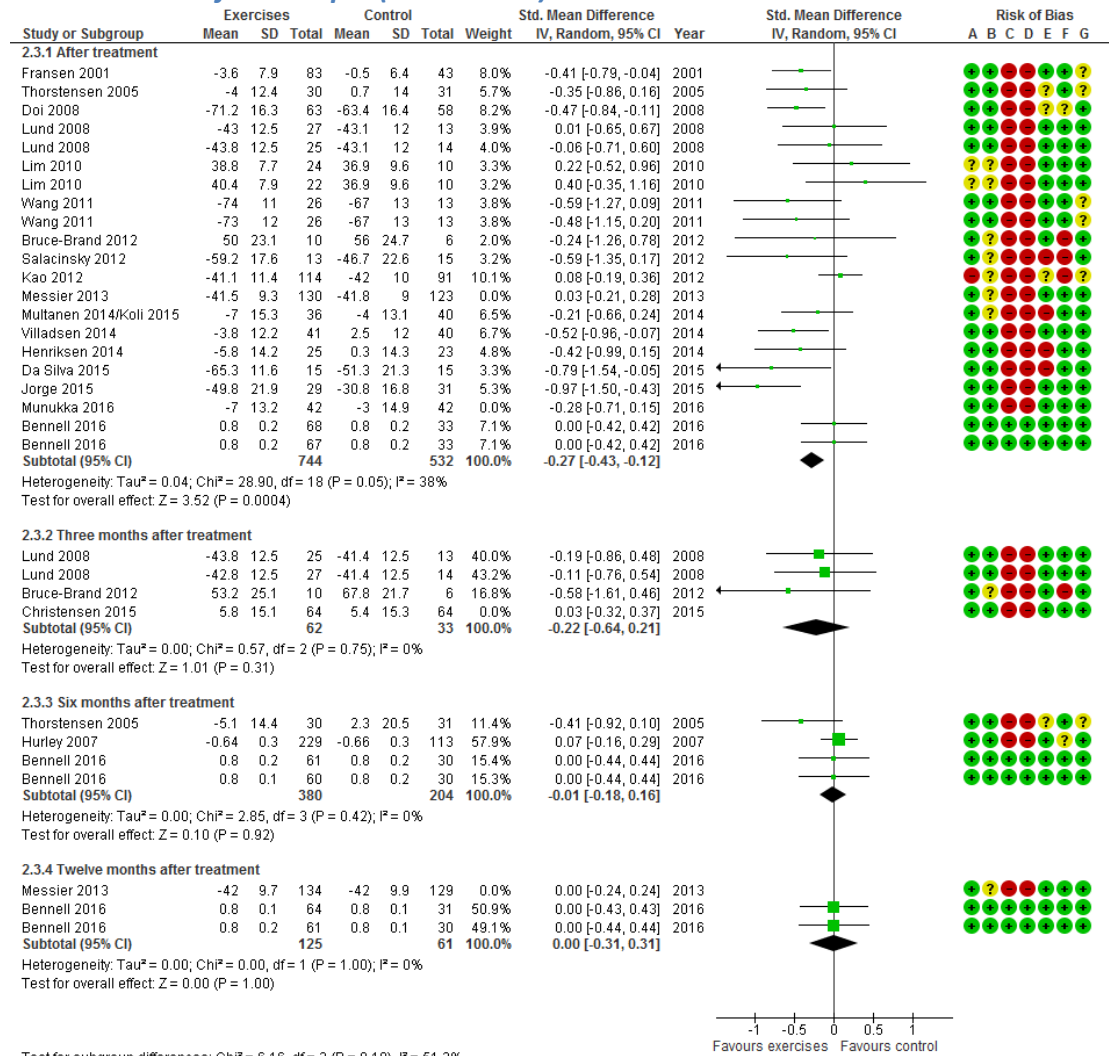


Test for subgroup differences: Chi² = 1.63, df = 3 (P = 0.65), I² = 0%

Risk of bias legend

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

Kwaliteit van leven Kortdurende oefentherapie (≤ 12 weken)

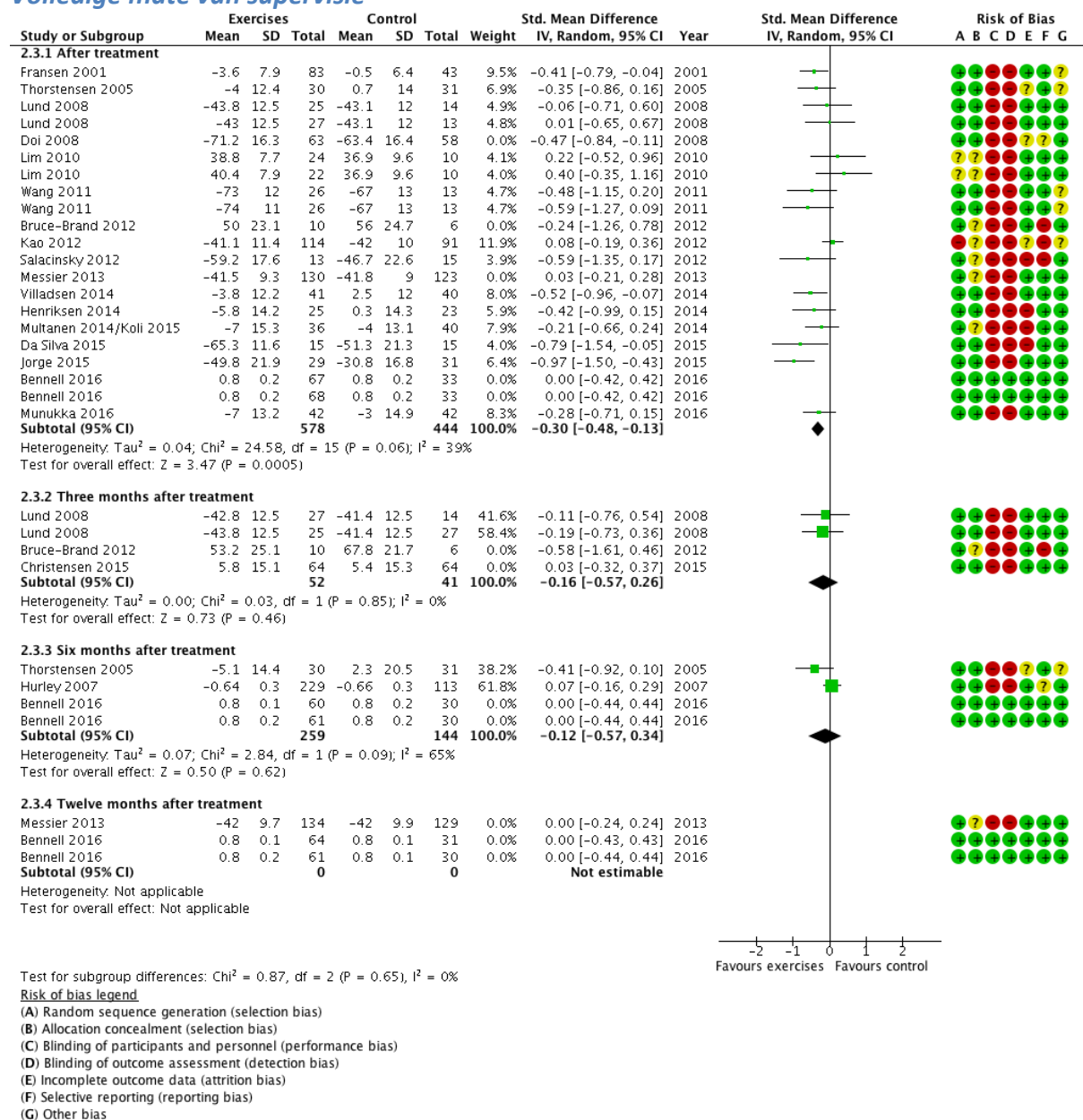


Risk of bias legend

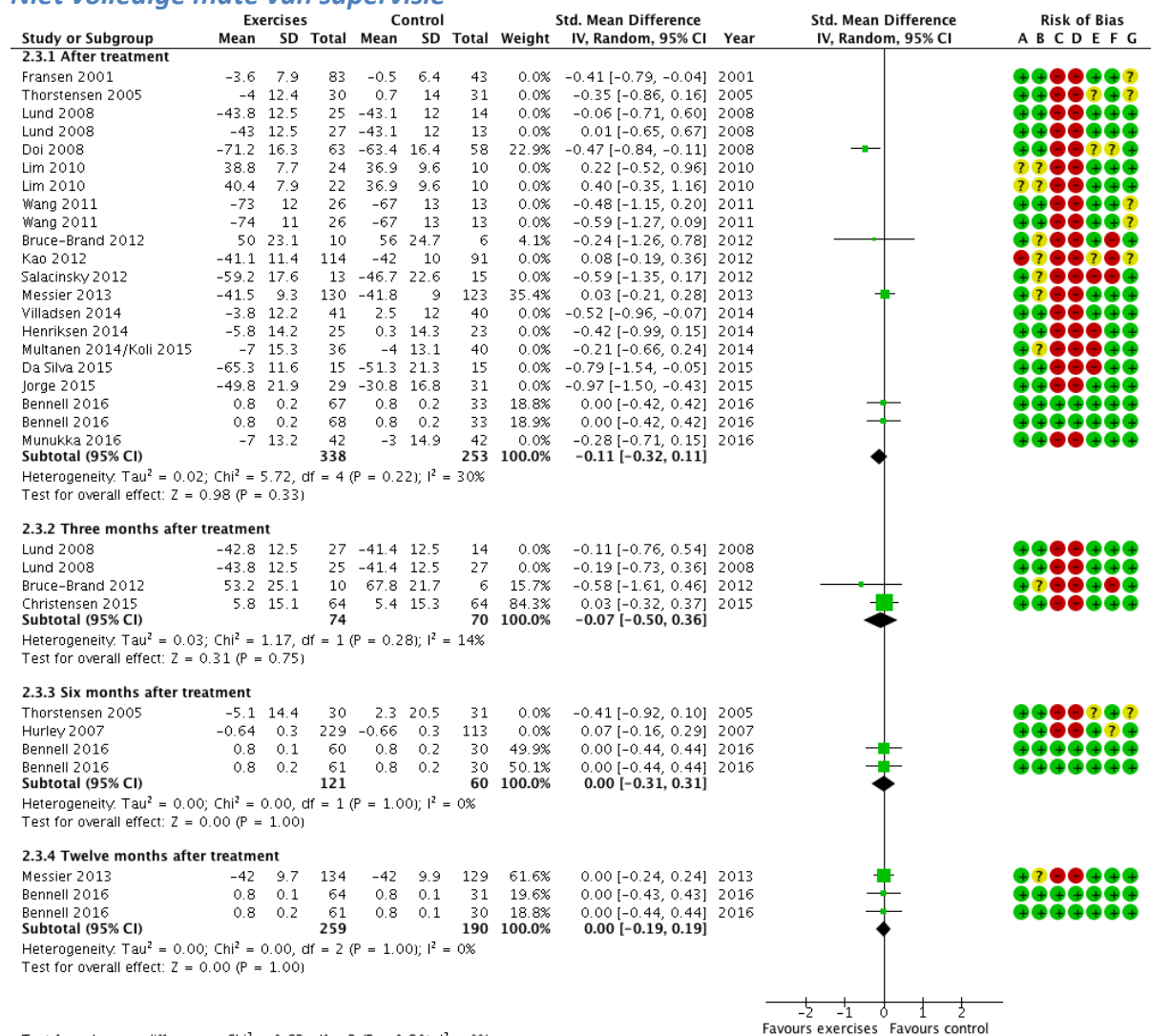
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

Kwaliteit van leven

Volledige mate van supervisie



Kwaliteit van leven Niet volledige mate van supervisie

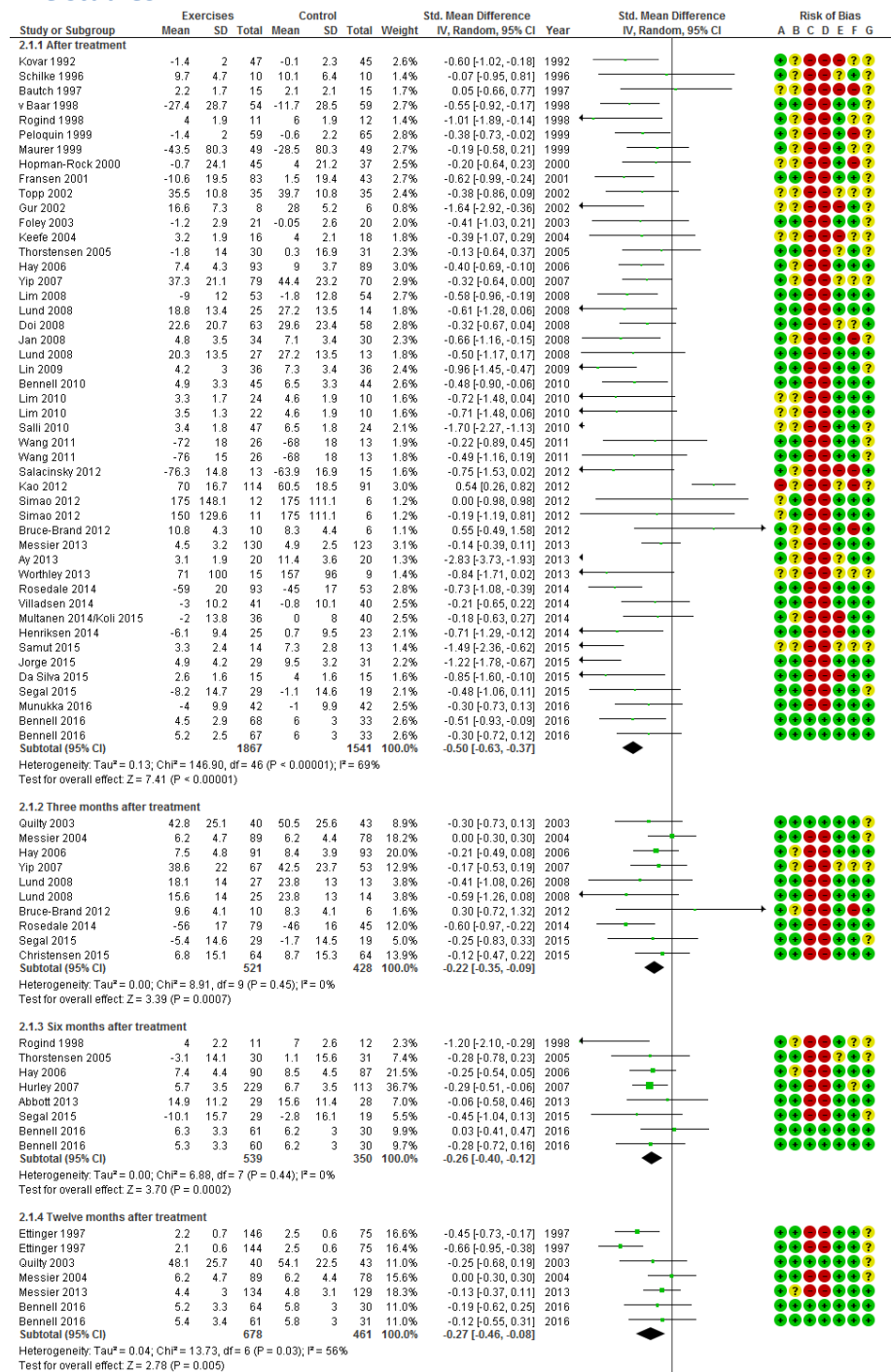


Test for subgroup differences: Chi² = 0.63, df = 3 (P = 0.89); I² = 0%

Risk of bias legend

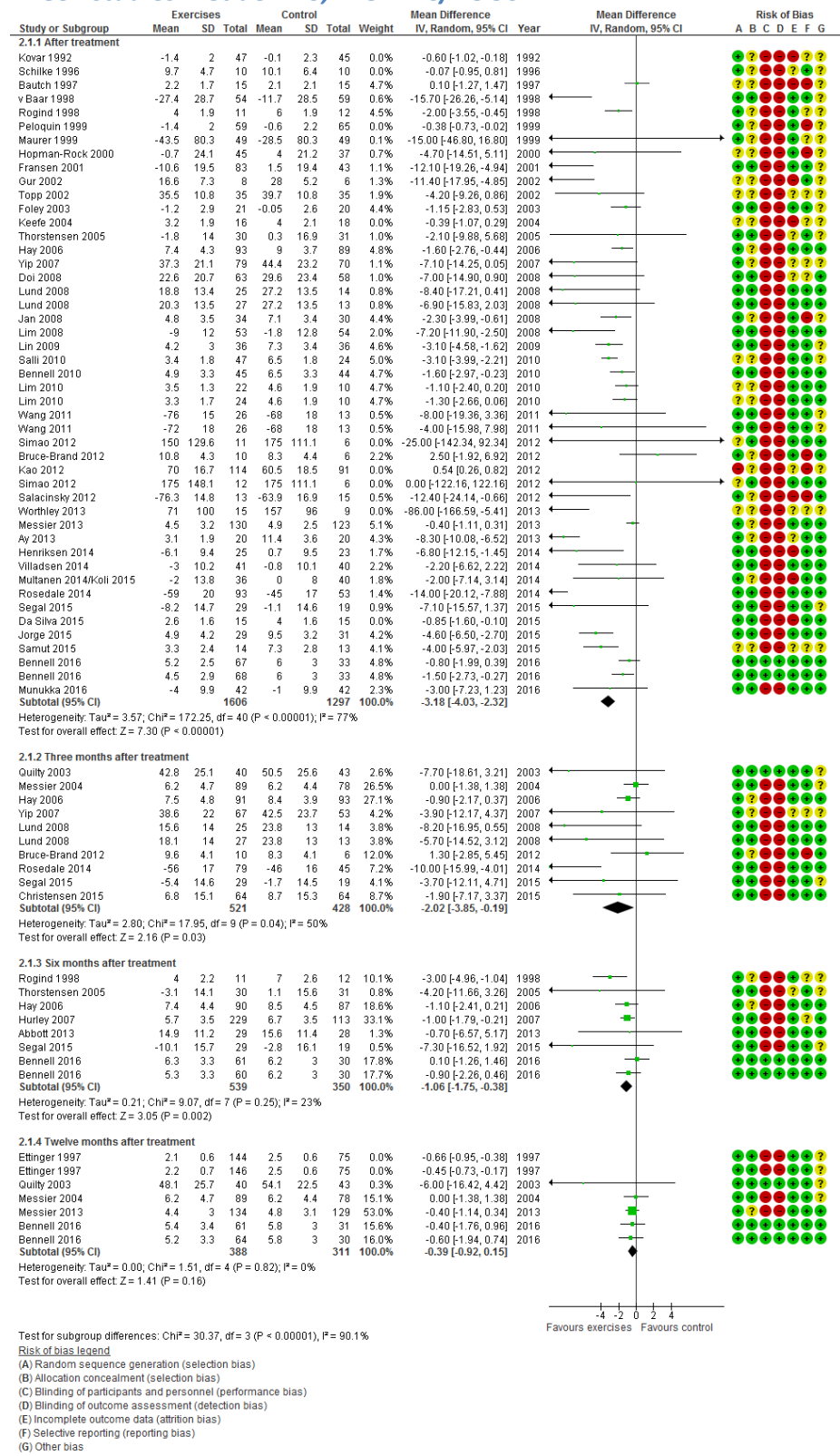
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

Pijn
Alle studies



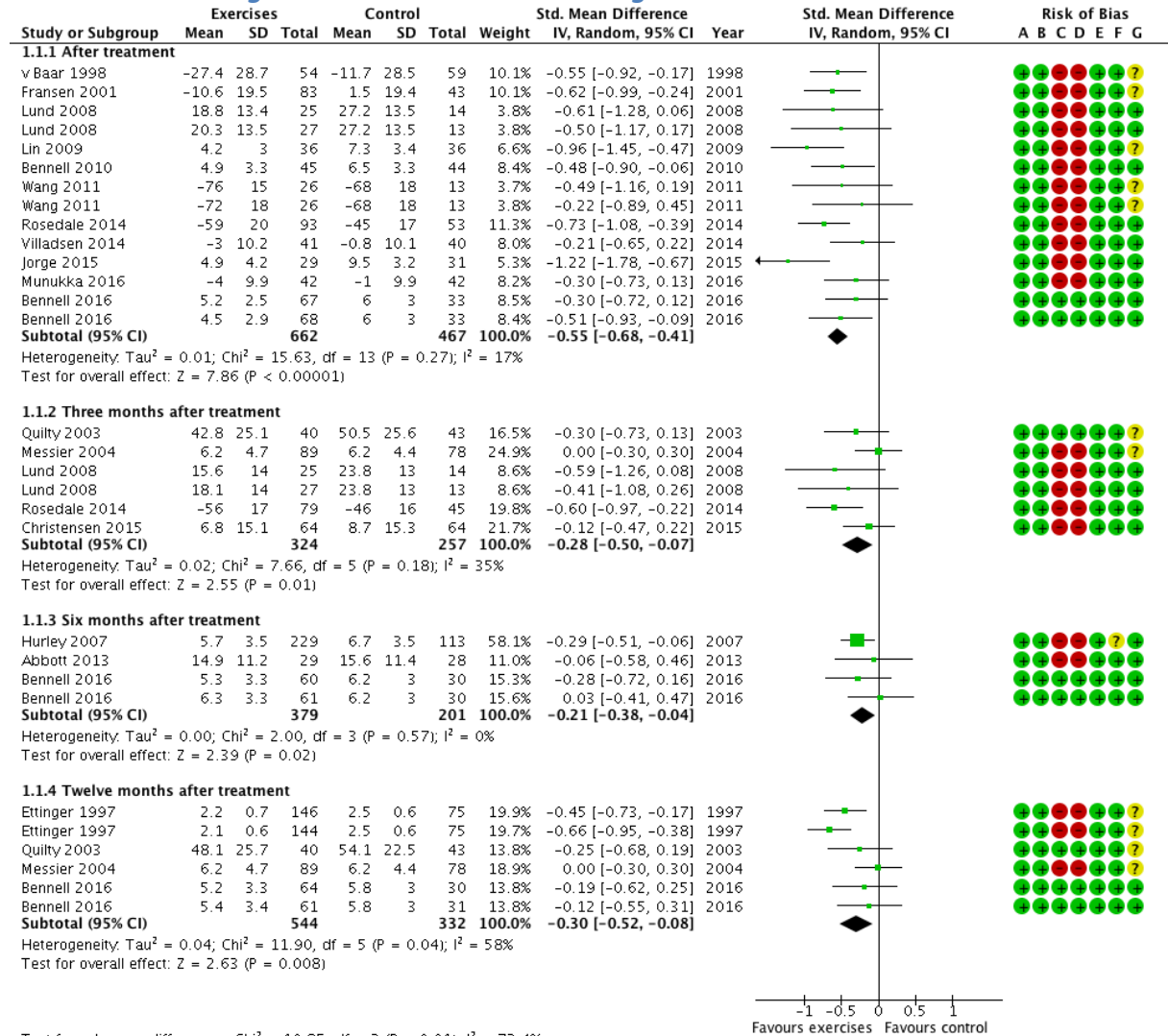
Pijn

Aleen studies met de VAS, WOMAC/KOOS



Pijn

Alleen studies van goede kwaliteit en voldoende grootte

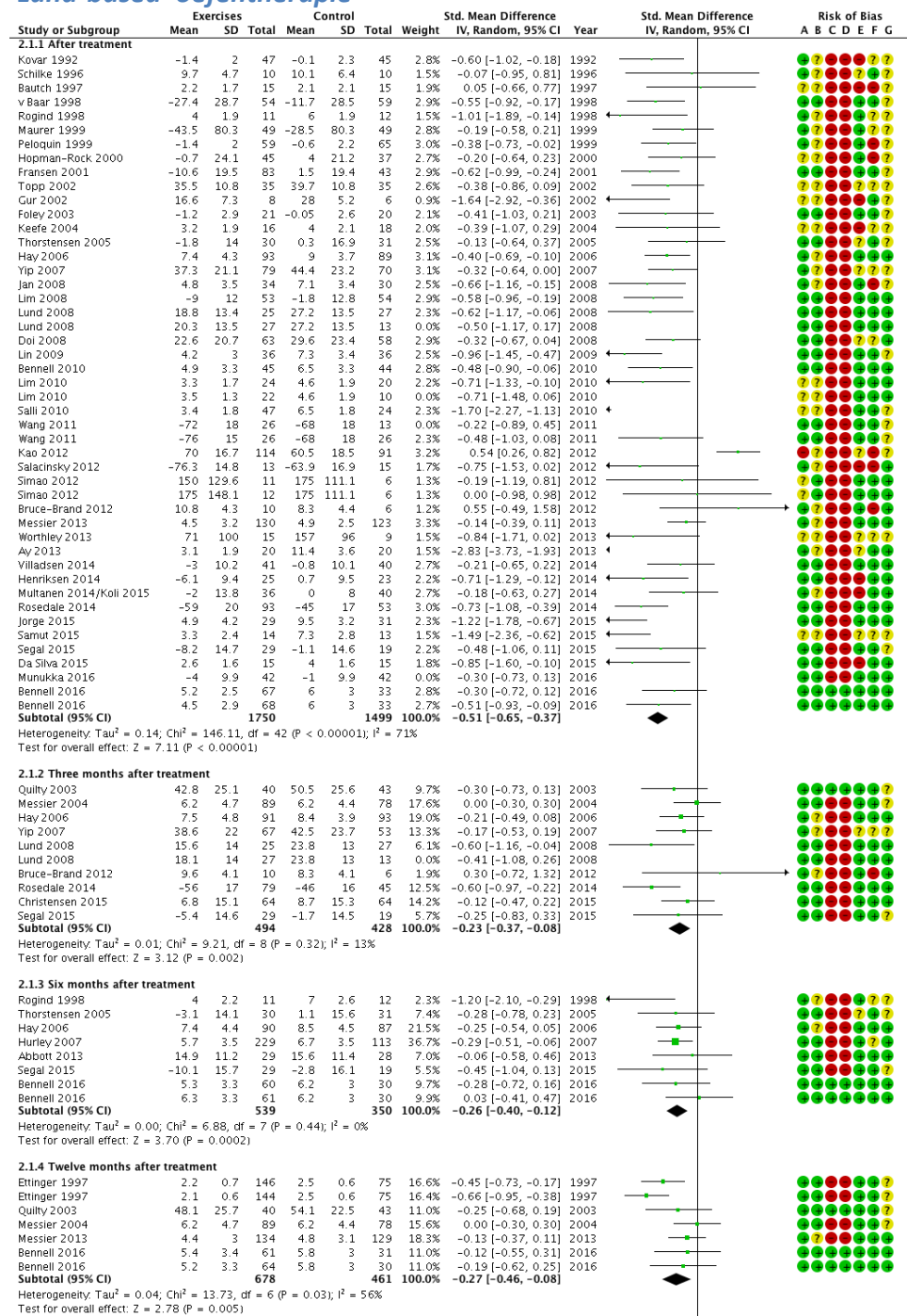


Test for subgroup differences: Chi² = 10.85, df = 3 (P = 0.01), I² = 72.4%

Risk of bias legend

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

Pijn
'Land-based' oefentherapie

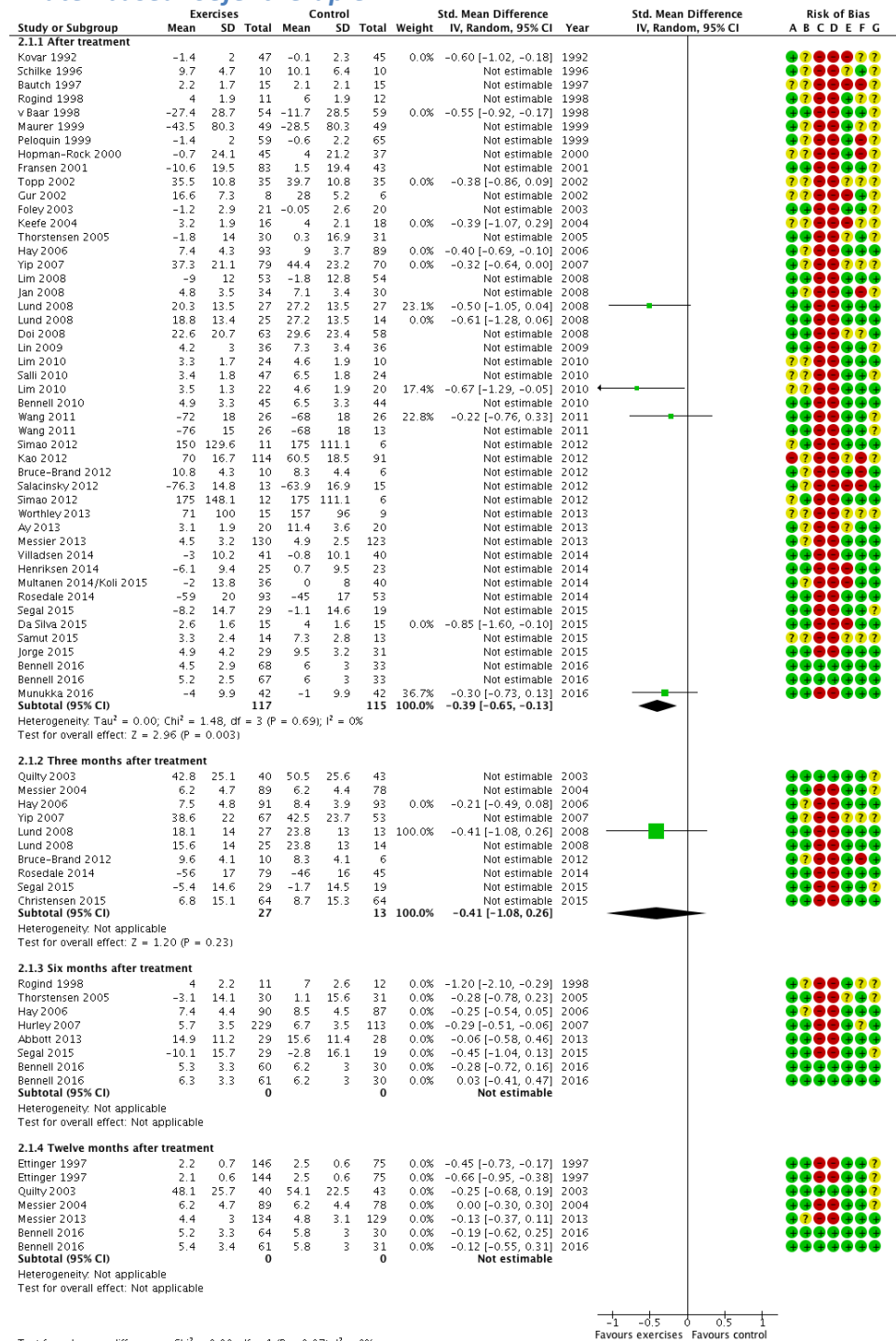


Test for subgroup differences: Chi² = 9.74, df = 3 (P = 0.02); I² = 69.2%

Risk of bias legend

Pijn

'Water-based' oefentherapie



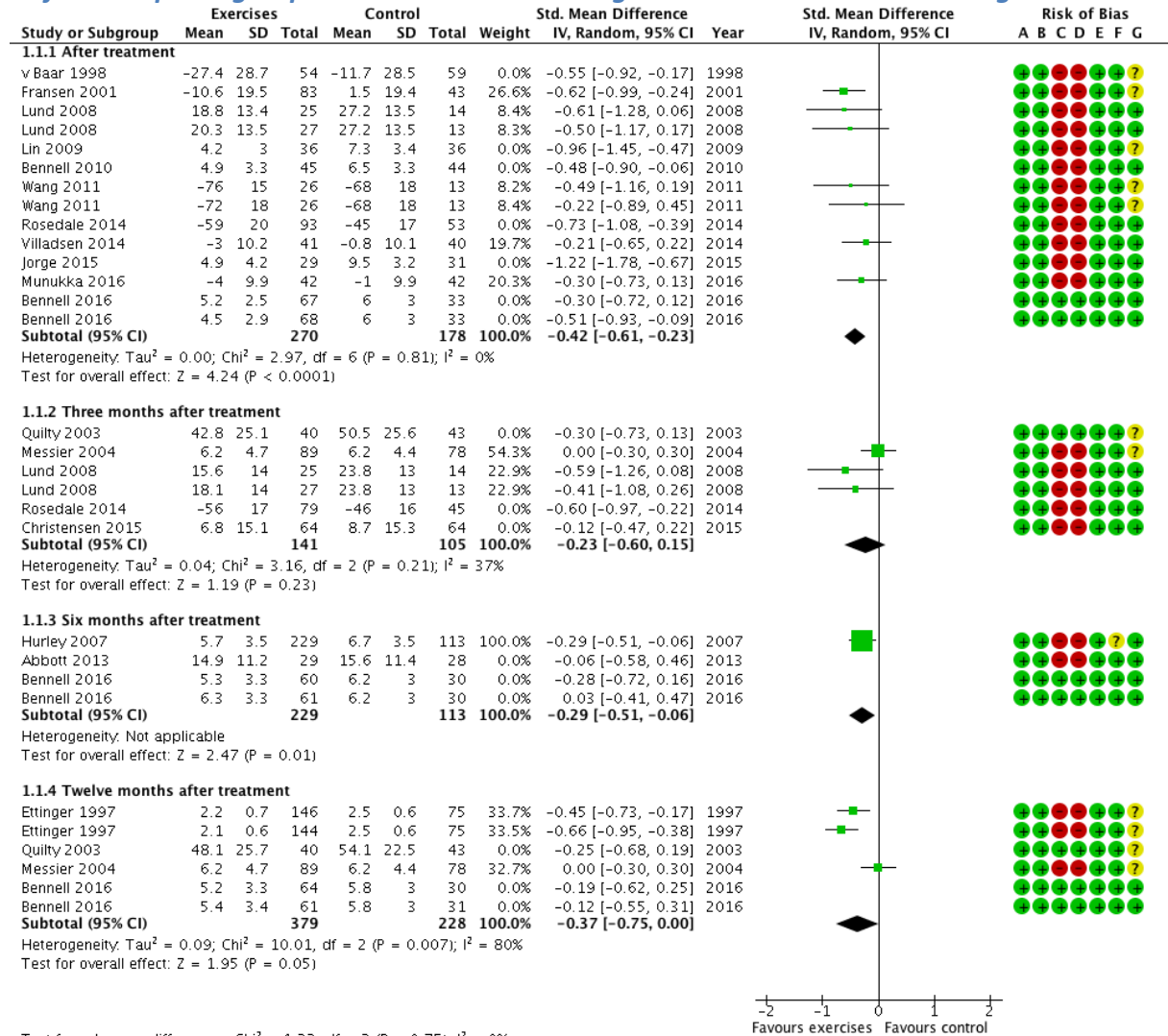
Pijn

Oefentherapie in groepsverband

Study or Subgroup	Exercises			Control			Weight	Std. Mean Difference		Year	Std. Mean Difference	Risk of Bias						
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	Year			IV, Random, 95% CI	A	B	C	D	E	F
2.1.1 After treatment																		
Kovar 1992	-1.4	2	47	-0.1	2.3	45	5.6%	-0.60	[-1.02, -0.18]	1992		●	●	●	●	●	●	
Schilke 1996	9.7	4.7	10	10.1	6.4	10	0.0%	-0.07	[-0.95, 0.81]	1996		●	●	●	●	●	●	
Bautch 1997	2.2	1.7	15	2.1	2.1	15	0.0%	0.05	[-0.66, 0.77]	1997		●	●	●	●	●	●	
v Baar 1998	-27.4	28.7	54	-11.7	28.5	59	0.0%	-0.55	[-0.92, -0.17]	1998		●	●	●	●	●	●	
Rogind 1998	4	1.9	11	6	1.9	12	2.6%	-1.01	[-1.89, -0.14]	1998	←	●	●	●	●	●	●	
Maurer 1999	-43.5	80.3	49	-28.5	80.3	49	0.0%	-0.19	[-0.58, 0.21]	1999		●	●	●	●	●	●	
Peloquin 1999	-1.4	2	59	-0.6	2.2	65	6.2%	-0.38	[-0.73, -0.02]	1999		●	●	●	●	●	●	
Hopman-Rock 2000	-0.7	24.1	45	4	21.2	37	5.4%	-0.20	[-0.64, 0.23]	2000		●	●	●	●	●	●	
Fransen 2001	-10.6	19.5	83	1.5	19.4	43	6.0%	-0.62	[-0.99, -0.24]	2001		●	●	●	●	●	●	
Topp 2002	35.5	10.8	35	39.7	10.8	35	5.1%	-0.38	[-0.86, 0.09]	2002		●	●	●	●	●	●	
Gur 2002	16.6	7.3	8	28	5.2	6	0.0%	-1.64	[-2.92, -0.36]	2002		●	●	●	●	●	●	
Foley 2003	-1.2	2.9	21	-0.05	2.6	20	4.0%	-0.41	[-1.03, 0.21]	2003		●	●	●	●	●	●	
Keefe 2004	3.2	1.9	16	4	2.1	18	3.6%	-0.39	[-1.07, 0.29]	2004		●	●	●	●	●	●	
Thorstensen 2005	-1.8	14	30	0.3	16.9	31	4.9%	-0.13	[-0.64, 0.37]	2005		●	●	●	●	●	●	
Hay 2006	7.4	4.3	93	9	3.7	89	0.0%	-0.40	[-0.69, -0.10]	2006		●	●	●	●	●	●	
Yip 2007	37.3	21.1	79	44.4	23.2	70	6.5%	-0.32	[-0.64, 0.00]	2007		●	●	●	●	●	●	
Jan 2008	4.8	3.5	34	7.1	3.4	30	0.0%	-0.66	[-1.16, -0.15]	2008		●	●	●	●	●	●	
Lim 2008	-9	12	53	-1.8	12.8	54	0.0%	-0.58	[-0.96, -0.19]	2008		●	●	●	●	●	●	
Lund 2008	18.8	13.4	25	27.2	13.5	14	3.6%	-0.61	[-1.28, 0.06]	2008	←	●	●	●	●	●	●	
Lund 2008	20.3	13.5	27	27.2	13.5	13	3.6%	-0.50	[-1.17, 0.17]	2008	←	●	●	●	●	●	●	
Doi 2008	22.6	20.7	63	29.6	23.4	58	0.0%	-0.32	[-0.67, 0.04]	2008		●	●	●	●	●	●	
Lin 2009	4.2	3	36	7.3	3.4	36	0.0%	-0.96	[-1.45, -0.47]	2009		●	●	●	●	●	●	
Bennell 2010	4.9	3.3	45	6.5	3.3	44	0.0%	-0.48	[-0.90, -0.06]	2010		●	●	●	●	●	●	
Lim 2010	3.3	1.7	24	4.6	1.9	10	3.1%	-0.72	[-1.48, 0.04]	2010	←	●	●	●	●	●	●	
Lim 2010	3.5	1.3	22	4.6	1.9	10	3.1%	-0.71	[-1.48, 0.06]	2010	←	●	●	●	●	●	●	
Salli 2010	3.4	1.8	47	6.5	1.8	24	0.0%	-1.70	[-2.27, -1.13]	2010		●	●	●	●	●	●	
Wang 2011	-72	18	26	-68	18	13	3.7%	-0.22	[-0.89, 0.45]	2011		●	●	●	●	●	●	
Wang 2011	-76	15	26	-68	18	13	3.6%	-0.49	[-1.16, 0.19]	2011		●	●	●	●	●	●	
Kao 2012	70	16.7	114	60.5	18.5	91	6.9%	0.54	[0.26, 0.82]	2012		●	●	●	●	●	●	
Salacinsky 2012	-76.3	14.8	13	-63.9	16.9	15	3.1%	-0.75	[-1.53, 0.02]	2012	←	●	●	●	●	●	●	
Simao 2012	150	129.6	11	175	111.1	6	0.0%	-0.19	[-1.19, 0.81]	2012		●	●	●	●	●	●	
Simao 2012	175	148.1	12	175	111.1	6	0.0%	0.00	[-0.98, 0.98]	2012		●	●	●	●	●	●	
Bruce-Brand 2012	10.8	4.3	10	8.3	4.4	6	0.0%	0.55	[-0.49, 1.58]	2012		●	●	●	●	●	●	
Messier 2013	4.5	3.2	130	4.9	2.5	123	0.0%	-0.14	[-0.39, 0.11]	2013		●	●	●	●	●	●	
Worthley 2013	71	100	15	157	96	9	0.0%	-0.84	[-1.71, 0.02]	2013		●	●	●	●	●	●	
Ay 2013	3.1	1.9	20	11.4	3.6	20	0.0%	-2.83	[-3.73, -1.93]	2013		●	●	●	●	●	●	
Villadsen 2014	-3	10.2	41	-0.8	10.1	40	5.4%	-0.21	[-0.65, 0.22]	2014		●	●	●	●	●	●	
Henriksen 2014	-6.1	9.4	25	0.7	9.5	23	0.0%	-0.71	[-1.29, -0.12]	2014		●	●	●	●	●	●	
Multanen 2014/Koli 2015	-2	13.8	36	0	8	40	5.3%	-0.18	[-0.63, 0.27]	2014		●	●	●	●	●	●	
Rosedale 2014	-59	20	93	-45	17	53	0.0%	-0.73	[-1.08, -0.39]	2014		●	●	●	●	●	●	
Jorge 2015	4.9	4.2	29	9.5	3.2	31	0.0%	-1.22	[-1.78, -0.67]	2015		●	●	●	●	●	●	
Samut 2015	3.3	2.4	14	7.3	2.8	13	0.0%	-1.49	[-2.36, -0.62]	2015		●	●	●	●	●	●	
Segal 2015	-8.2	14.7	29	-1.1	14.6	19	0.0%	-0.48	[-1.06, 0.11]	2015		●	●	●	●	●	●	
Da Silva 2015	2.6	1.6	15	4	1.6	15	3.2%	-0.85	[-1.60, -0.10]	2015	←	●	●	●	●	●	●	
Munukka 2016	-4	9.9	42	-1	9.9	42	5.5%	-0.30	[-0.73, 0.13]	2016		●	●	●	●	●	●	
Bennell 2016	5.2	2.5	67	6	3	33	0.0%	-0.30	[-0.72, 0.12]	2016		●	●	●	●	●	●	
Bennell 2016	4.5	2.9	68	6	3	33	0.0%	-0.51	[-0.93, -0.09]	2016		●	●	●	●	●	●	
Subtotal (95% CI)			837			692	100.0%	-0.37	[-0.54, -0.20]									
Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 50.32, df = 21 (P = 0.0003); I ² = 58%																		
Test for overall effect: Z = 4.29 (P < 0.0001)																		
2.1.2 Three months after treatment																		
Quilty 2003	42.8	25.1	40	50.5	25.6	43	0.0%	-0.30	[-0.73, 0.13]	2003		●	●	●	●	●	●	
Messier 2004	6.2	4.7	89	6.2	4.4	78	45.8%	0.00	[-0.30, 0.30]	2004		●	●	●	●	●	●	
Hay 2006	7.5	4.8	91	8.4	3.9	93	0.0%	-0.21	[-0.49, 0.08]	2006		●	●	●	●	●	●	
Yip 2007	38.6	22	67	42.5	23.7	53	33.5%	-0.17	[-0.53, 0.19]	2007	←	●	●	●	●	●	●	
Lund 2008	15.6	14	25	23.8	13	14	10.4%	-0.59	[-1.26, 0.08]	2008	←	●	●	●	●	●	●	
Lund 2008	18.1	14	27	23.8	13	13	10.4%	-0.41	[-1.08, 0.26]	2008	←	●	●	●	●	●	●	
Bruce-Brand 2012	9.6	4.1	10	8.3	4.1	6	0.0%	0.30	[-0.72, 1.32]	2012		●	●	●	●	●	●	
Rosedale 2014	-56	17	79	-46	16	45	0.0%	-0.60	[-0.97, -0.22]	2014		●	●	●	●	●	●	
Christensen 2015	6.8	15.1	64	8.7	15.3	64	0.0%	-0.12	[-0.47, 0.22]	2015		●	●	●	●	●	●	
Segal 2015	-5.4	14.6	29	-1.7	14.5	19	0.0%	-0.25	[-0.83, 0.33]	2015		●	●	●	●	●	●	
Subtotal (95% CI)			208			158	100.0%	-0.16	[-0.38, 0.06]									
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 3.17, df = 3 (P = 0.37); I ² = 5%																		
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)																		
2.1.3 Six months after treatment																		
Rogind 1998	4	2.2	11	7	2.6	12	13.8%	-1.20	[-2.10, -0.29]	1998	←	●	●	●	●	●	●	
Thorstensen 2005	-3.1	14.1	30	1.1	15.6	31	30.8%	-0.28	[-0.78, 0.23]	2005		●	●	●	●	●	●	
Hay 2006	7.4	4.4	90	8.5	4.5	87	0.0%	-0.25	[-0.54, 0.05]	2006		●	●	●	●	●	●	
Hurley 2007	5.7	3.5	229	6.7	3.5	113	55.4%	-0.29	[-0.51, -0.06]	2007		●	●	●	●	●	●	
Abbott 2013	14.9	11.2	29	15.6	11.4	28	0.0%	-0.06	[-0.58, 0.46]	2013		●	●	●	●	●	●	
Segal 2015	-10.1	15.7	29	-2.8	16.1	19	0.0%	-0.45	[-1.04, 0.13]	2015		●	●	●	●	●	●	
Bennell 2016	5.3	3.3	60	6.2	3	30	0.0%	-0.28	[-0.72, 0.16]	2016		●	●	●	●	●	●	
Bennell 2016	6.3	3.3	61	6.2	3	30	0.0%	0.03	[-0.41, 0.47]	2016		●	●	●	●	●	●	
Subtotal (95% CI)			270			156	100.0%	-0.41	[-0.78, -0.03]									
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 3.73, df = 2 (P = 0.15); I ² = 46%																		
Test for overall effect: Z = 2.14 (P = 0.03)																		
2.1.4 Twelve months after treatment																		
Ettinger 1997	2.2	0.7	146	2.5	0.6	75	33.7%	-0.45	[-0.73, -0.17]	1997		●	●	●	●	●	●	
Ettinger 1997	2.1	0.6	144	2.5	0.6	75	33.5%	-0.66	[-0.95, -0.38]	1997		●	●	●	●	●</		

Pijn

Oefentherapie in groepsverband in studies van goede kwaliteit en voldoende grootte



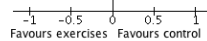
Risk of bias legend

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

Pijn

Individuele oefentherapie

Study or Subgroup	Exercises		Control		Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias						
	Mean	SD	Mean	SD					A	B	C	D	E	F	G
2.1.1 After treatment															
Kövar 1992	-1.4	2	47	-0.1	2.3	45	0.0%	-0.60 [-1.02, -0.18]	1992	?	?	?	?	?	?
Schlike 1996	9.7	4.7	10	10.1	6.4	10	2.6%	-0.07 [-0.95, 0.81]	1996	?	?	?	?	?	?
Bautsch 1997	2.2	1.7	15	2.1	2.1	15	3.2%	0.05 [-0.66, 0.77]	1997	?	?	?	?	?	?
vBaar 1998	-27.4	28.7	54	-11.7	28.5	59	4.9%	-0.55 [-0.92, -0.17]	1998	?	?	?	?	?	?
Rogind 1998	4	1.9	11	6	1.9	12	0.0%	-1.01 [-1.89, -0.14]	1998	?	?	?	?	?	?
Maurer 1999	-43.5	80.3	49	-28.5	80.3	49	4.8%	-0.19 [-0.58, 0.21]	1999	?	?	?	?	?	?
Pelouquin 1999	-1.4	2	59	-0.6	2.2	65	0.0%	-0.38 [-0.73, -0.02]	1999	?	?	?	?	?	?
Hopman-Rock 2000	-0.7	24.1	45	4	21.2	37	0.0%	-0.20 [-0.64, 0.23]	2000	?	?	?	?	?	?
Fransen 2001	-10.6	19.5	83	1.5	19.4	43	4.9%	-0.62 [-0.99, -0.24]	2001	?	?	?	?	?	?
Topp 2002	35.5	10.8	35	39.7	10.8	35	0.0%	-0.38 [-0.86, 0.09]	2002	?	?	?	?	?	?
Gur 2002	16.6	7.3	8	28	5.2	6	1.5%	-1.64 [-2.92, -0.36]	2002	?	?	?	?	?	?
Foley 2003	-1.2	2.9	21	-0.05	2.6	20	0.0%	-0.41 [-1.03, 0.21]	2003	?	?	?	?	?	?
Keefe 2004	3.2	1.9	16	4	2.1	18	0.0%	-0.39 [-1.07, 0.29]	2004	?	?	?	?	?	?
Thorstensen 2005	-1.8	14	30	0.3	16.9	31	0.0%	-0.13 [-0.64, 0.37]	2005	?	?	?	?	?	?
Hay 2006	7.4	4.3	93	9	3.7	89	5.3%	-0.40 [-0.69, -0.10]	2006	?	?	?	?	?	?
Yip 2007	37.3	21.1	79	44.4	23.2	70	0.0%	-0.32 [-0.64, 0.00]	2007	?	?	?	?	?	?
Jan 2008	4.8	3.5	34	7.1	3.4	30	4.2%	-0.66 [-1.16, -0.15]	2008	?	?	?	?	?	?
Lim 2008	-9	12	53	-1.8	12.8	54	4.9%	-0.58 [-0.96, -0.19]	2008	?	?	?	?	?	?
Lund 2008	18.8	13.4	25	27.2	13.5	14	0.0%	-0.61 [-1.28, 0.06]	2008	?	?	?	?	?	?
Lund 2008	20.3	13.5	27	27.2	13.5	13	0.0%	-0.50 [-1.17, 0.17]	2008	?	?	?	?	?	?
Doi 2008	22.6	20.7	63	29.6	23.4	58	5.0%	-0.32 [-0.67, 0.04]	2008	?	?	?	?	?	?
Lin 2009	4.2	3	36	7.3	3.4	36	4.3%	-0.96 [-1.45, -0.47]	2009	?	?	?	?	?	?
Bennell 2010	4.9	3.3	45	6.5	3.3	44	4.7%	-0.48 [-0.90, -0.06]	2010	?	?	?	?	?	?
Lim 2010	3.3	1.7	24	4.6	1.9	10	0.0%	-0.72 [-1.48, 0.04]	2010	?	?	?	?	?	?
Lim 2010	3.5	1.3	22	4.6	1.9	10	0.0%	-0.71 [-1.48, 0.06]	2010	?	?	?	?	?	?
Salli 2010	3.4	1.8	47	6.5	1.8	24	3.9%	-1.70 [-2.27, -1.13]	2010	?	?	?	?	?	?
Wang 2011	-72	18	26	-68	18	13	0.0%	-0.22 [-0.89, 0.45]	2011	?	?	?	?	?	?
Wang 2011	-76	15	26	-68	18	13	0.0%	-0.49 [-1.16, 0.19]	2011	?	?	?	?	?	?
Kao 2012	70	16.7	114	60.5	18.5	91	0.0%	0.54 [0.26, 0.82]	2012	?	?	?	?	?	?
Salacinsky 2012	-76.3	14.8	13	-63.9	16.9	15	0.0%	-0.75 [-1.53, 0.02]	2012	?	?	?	?	?	?
Simao 2012	150	129.6	11	175	111.1	6	2.2%	-0.19 [-1.19, 0.81]	2012	?	?	?	?	?	?
Simao 2012	175	148.1	12	175	111.1	6	2.2%	0.00 [-0.98, 0.98]	2012	?	?	?	?	?	?
Bruce-Brand 2012	10.8	4.3	10	8.3	4.4	6	2.1%	0.55 [-0.49, 1.58]	2012	?	?	?	?	?	?
Messier 2013	4.5	3.2	130	4.9	2.5	123	5.6%	-0.14 [-0.39, 0.11]	2013	?	?	?	?	?	?
Worthley 2013	71	100	15	157	96	9	2.6%	-0.84 [-1.71, 0.02]	2013	?	?	?	?	?	?
Ay 2013	3.1	1.9	20	11.4	3.6	20	2.5%	-2.83 [-3.73, -1.93]	2013	?	?	?	?	?	?
Villadsen 2014	-3	10.2	41	-0.8	10.1	40	0.0%	-0.21 [-0.65, 0.22]	2014	?	?	?	?	?	?
Henriksen 2014	-6.1	9.4	25	0.7	9.5	23	3.8%	-0.71 [-1.29, -0.12]	2014	?	?	?	?	?	?
Multanen 2014/Koivi 2015	-2	13.8	36	0	8	40	0.0%	-0.18 [-0.63, 0.27]	2014	?	?	?	?	?	?
Rosedale 2014	-59	20	93	-45	17	53	5.1%	-0.73 [-1.08, -0.39]	2014	?	?	?	?	?	?
Jorge 2015	4.9	4.2	29	9.5	3.2	31	4.0%	-1.22 [-1.78, -0.67]	2015	?	?	?	?	?	?
Samut 2015	3.3	2.4	14	7.3	2.8	13	2.6%	-1.49 [-2.36, -0.62]	2015	?	?	?	?	?	?
Segal 2015	-8.2	14.7	29	-1.1	14.6	19	3.8%	-0.48 [-1.06, 0.11]	2015	?	?	?	?	?	?
Da Silva 2015	2.6	1.6	15	4	1.6	15	0.0%	-0.85 [-1.60, -0.10]	2015	?	?	?	?	?	?
Munukka 2016	-4	9.9	42	-1	9.9	42	0.0%	-0.30 [-0.73, 0.13]	2016	?	?	?	?	?	?
Bennell 2016	5.2	2.5	67	6	3	33	4.7%	-0.30 [-0.72, 0.12]	2016	?	?	?	?	?	?
Bennell 2016	4.5	2.9	68	6	3	33	4.7%	-0.51 [-0.93, -0.09]	2016	?	?	?	?	?	?
Subtotal (95% CI)			1113		892	100.0%	-0.61 [-0.80, -0.43]								
Heterogeneity: Tau ² = 0.14; Chi ² = 85.79, df = 25 (P < 0.00001); I ² = 71%															
Test for overall effect: Z = 6.55 (P < 0.00001)															
2.1.2 Three months after treatment															
Quilty 2003	42.8	25.1	40	50.5	25.6	43	14.6%	-0.30 [-0.73, 0.13]	2003	?	?	?	?	?	?
Messier 2004	6.2	4.7	89	6.2	4.4	78	0.0%	0.00 [-0.30, 0.30]	2004	?	?	?	?	?	?
Hay 2006	7.5	4.8	91	8.4	3.9	93	32.4%	-0.21 [-0.49, 0.08]	2006	?	?	?	?	?	?
Yip 2007	38.6	22	67	42.5	23.7	53	0.0%	-0.17 [-0.53, 0.19]	2007	?	?	?	?	?	?
Lund 2008	15.6	14	25	23.8	13	14	0.0%	-0.59 [-1.26, 0.08]	2008	?	?	?	?	?	?
Lund 2008	18.1	14	27	23.8	13	13	0.0%	-0.41 [-1.08, 0.26]	2008	?	?	?	?	?	?
Bruce-Brand 2012	9.6	4.1	10	8.3	4.1	6	2.7%	0.30 [-0.72, 1.32]	2012	?	?	?	?	?	?
Rosedale 2014	-56	17	79	-46	16	45	19.6%	-0.60 [-0.97, -0.22]	2014	?	?	?	?	?	?
Christensen 2015	6.8	15.1	64	8.7	15.3	64	22.7%	-0.12 [-0.47, 0.22]	2015	?	?	?	?	?	?
Segal 2015	-5.4	14.6	29	-1.7	14.5	19	8.1%	-0.25 [-0.83, 0.33]	2015	?	?	?	?	?	?
Subtotal (95% CI)			313		270	100.0%	-0.27 [-0.43, -0.10]								
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 5.04, df = 5 (P = 0.41); I ² = 1%															
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)															
2.1.3 Six months after treatment															
Rogind 1998	4	2.2	11	7	2.6	12	0.0%	-1.20 [-2.10, -0.29]	1998	?	?	?	?	?	?
Thorstensen 2005	-3.1	14.1	30	1.1	15.6	31	0.0%	-0.28 [-0.78, 0.23]	2005	?	?	?	?	?	?
Hay 2006	7.4	4.4	90	8.5	4.5	87	23.8%	-0.25 [-0.54, 0.05]	2006	?	?	?	?	?	?
Hurley 2007	5.7	3.5	229	6.7	3.5	113	40.7%	-0.29 [-0.51, -0.06]	2007	?	?	?	?	?	?
Abbott 2013	14.9	11.2	29	15.6	11.4	28	7.7%	-0.06 [-0.58, 0.46]	2013	?	?	?	?	?	?
Segal 2015	-10.1	15.7	29	-2.8	16.1	19	6.1%	-0.45 [-1.04, 0.13]	2015	?	?	?	?	?	?
Bennell 2016	5.3	3.3	60	6.2	3	30	10.8%	-0.28 [-0.72, 0.16]	2016	?	?	?	?	?	?
Bennell 2016	6.3	3.3	61	6.2	3	30	10.9%	0.03 [-0.41, 0.47]	2016	?	?	?	?	?	?
Subtotal (95% CI)			498		307	100.0%	-0.23 [-0.38, -0.09]								
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.61, df = 5 (P = 0.76); I ² = 0%															
Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)															
2.1.4 Twelve months after treatment															
Ettinger 1997	2.2	0.7	146	2.5	0.6	75	0.0%	-0.45 [-0.73, -0.17]	1997	?	?	?	?	?	?
Ettinger 1997	2.1	0.6	144	2.5	0.6	75	0.0%	-0.66 [-0.95, -0.38]	1997	?	?	?	?	?	?
Quilty 2003	48.1	25.7	40	54.1	22.5	43	16.2%	-0.25 [-0.68, 0.19]	2003	?	?	?	?	?	?
Messier 2004	6.2	4.7	89	6.2	4.4	78	0.0%	0.00 [-0.30, 0.30]	2004	?	?	?	?	?	?
Messier 2013	4.4	3	134	4.8	3.1	129	51.6%	-0.13 [-0.37, 0.11]	2013	?	?	?	?	?	?
Bennell 2016	5.4	3.4	61	5.8	3	31	16.2%	-0.12 [-0.55, 0.31]	2016	?	?	?	?	?	?
Bennell 2016	5.2	3.3	64	5.8	3	30	16.0%	-0.19 [-0.62, 0.25]	2016	?	?	?	?	?	?
Subtotal (95% CI)			299		233	100.0%	-0.16 [-0.33, 0.02]								
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.25, df = 3 (P = 0.97); I ² = 0%															
Test for overall effect: Z = 1.77 (P = 0.08)															



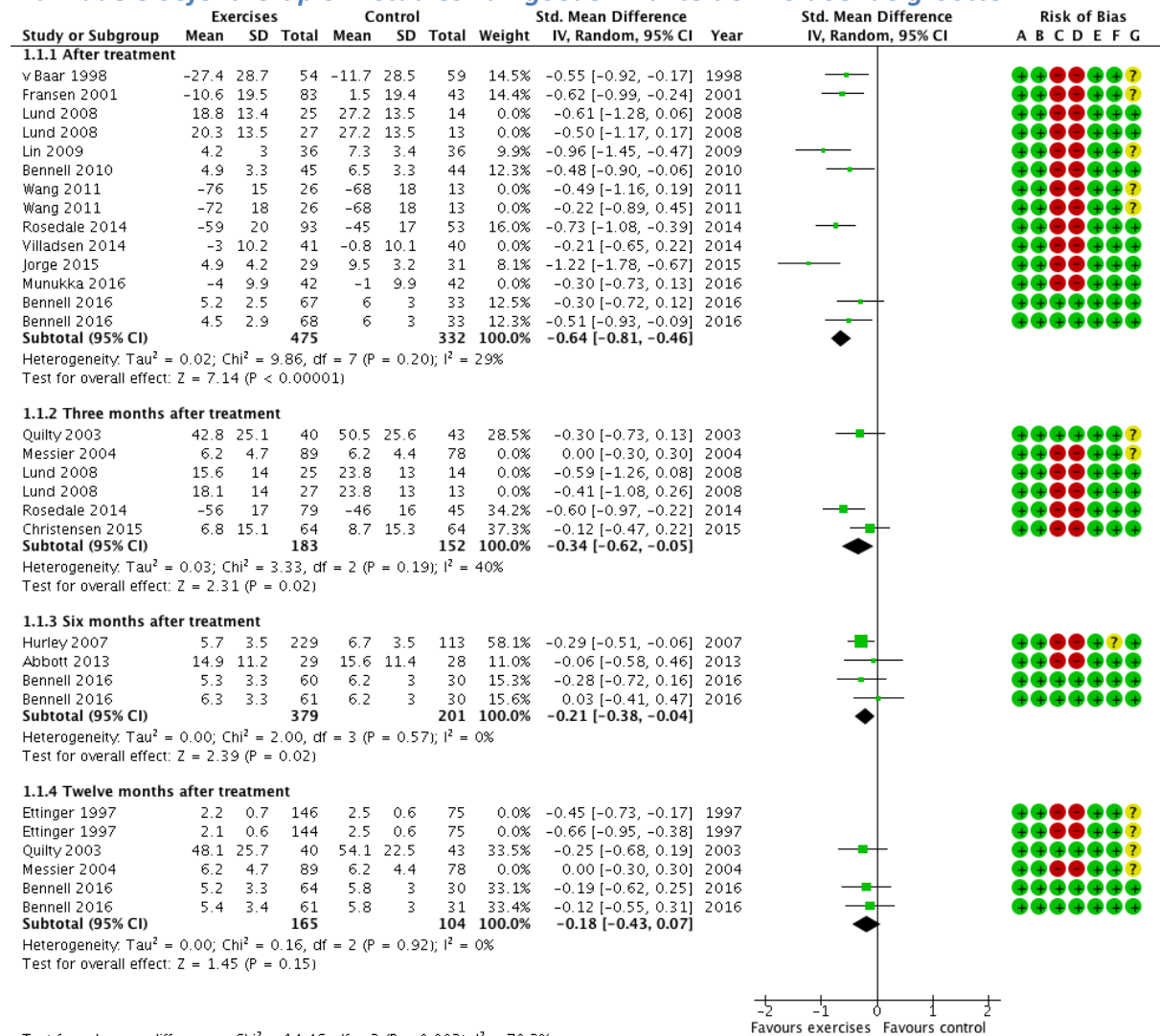
Test for subgroup differences: Chi² = 14.78, df = 3 (P = 0.002), I² = 79.7%

Risk of bias legend

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

Pijn

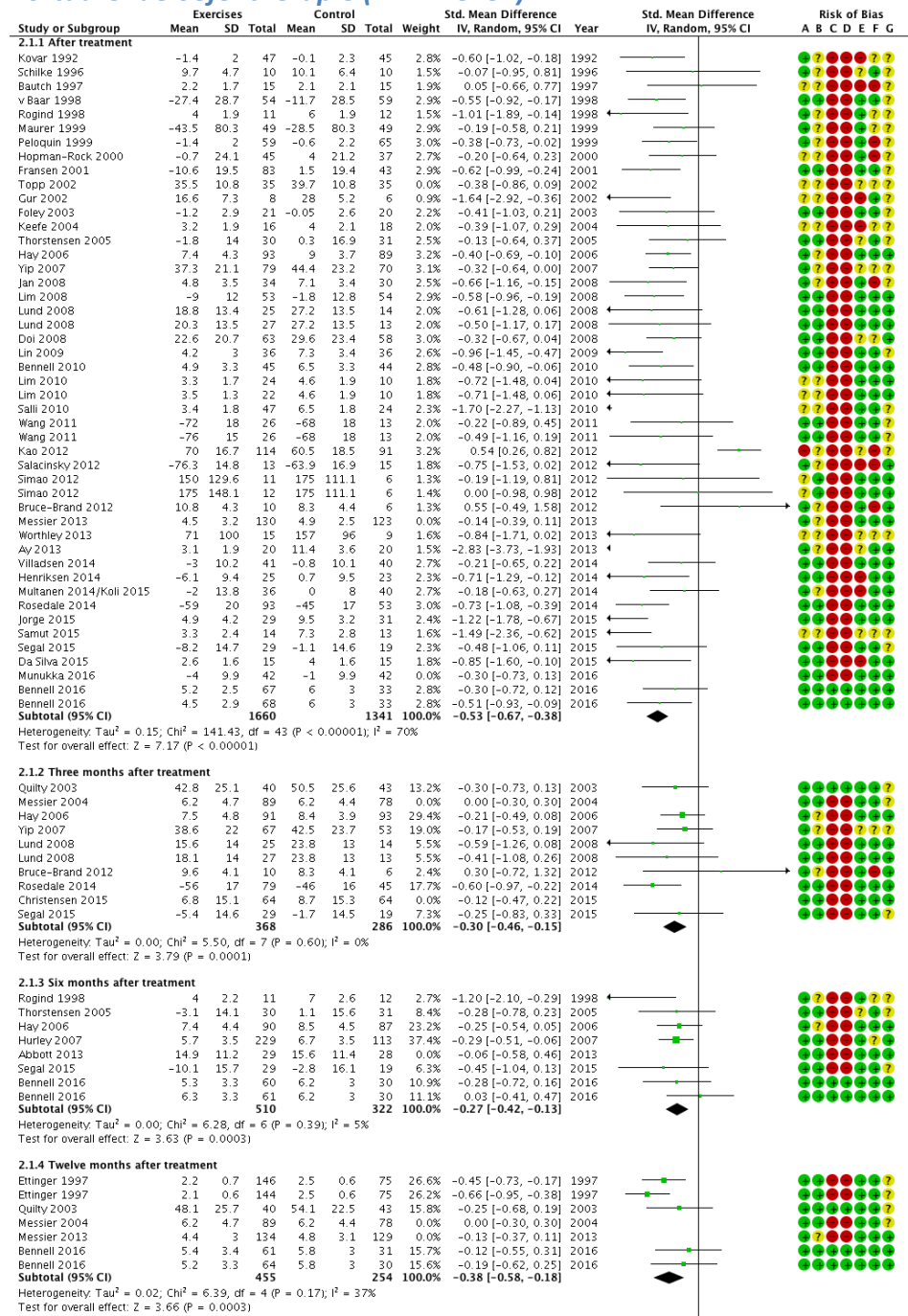
Individuele oefentherapie in studies van goede kwaliteit en voldoende grootte



Risk of bias legend

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

Pijn Kortdurende oefentherapie (≤ 12 weken)

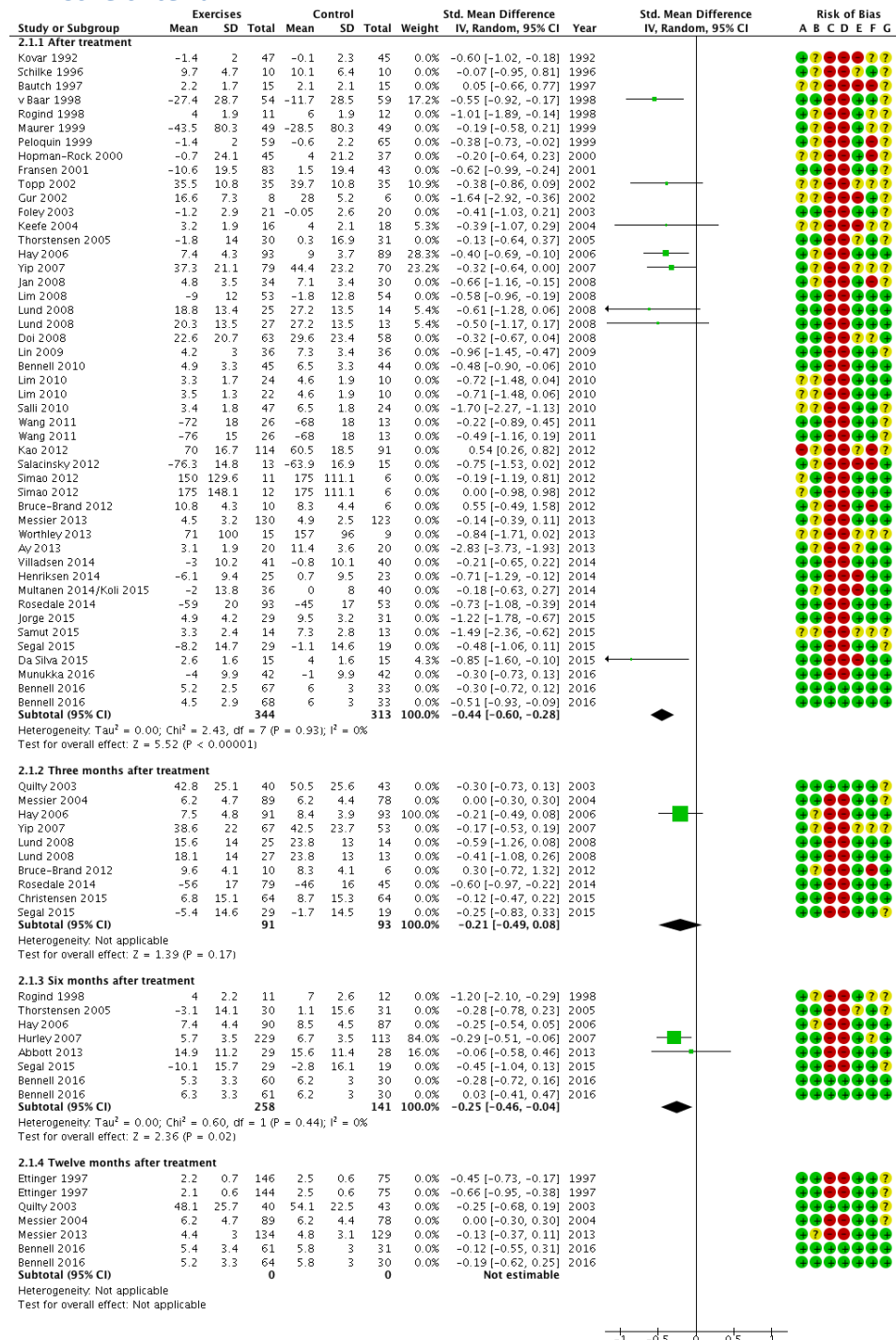


Test for subgroup differences: Chi² = 6.75, df = 3 (P = 0.08), I² = 55.6%

Risk of bias legend

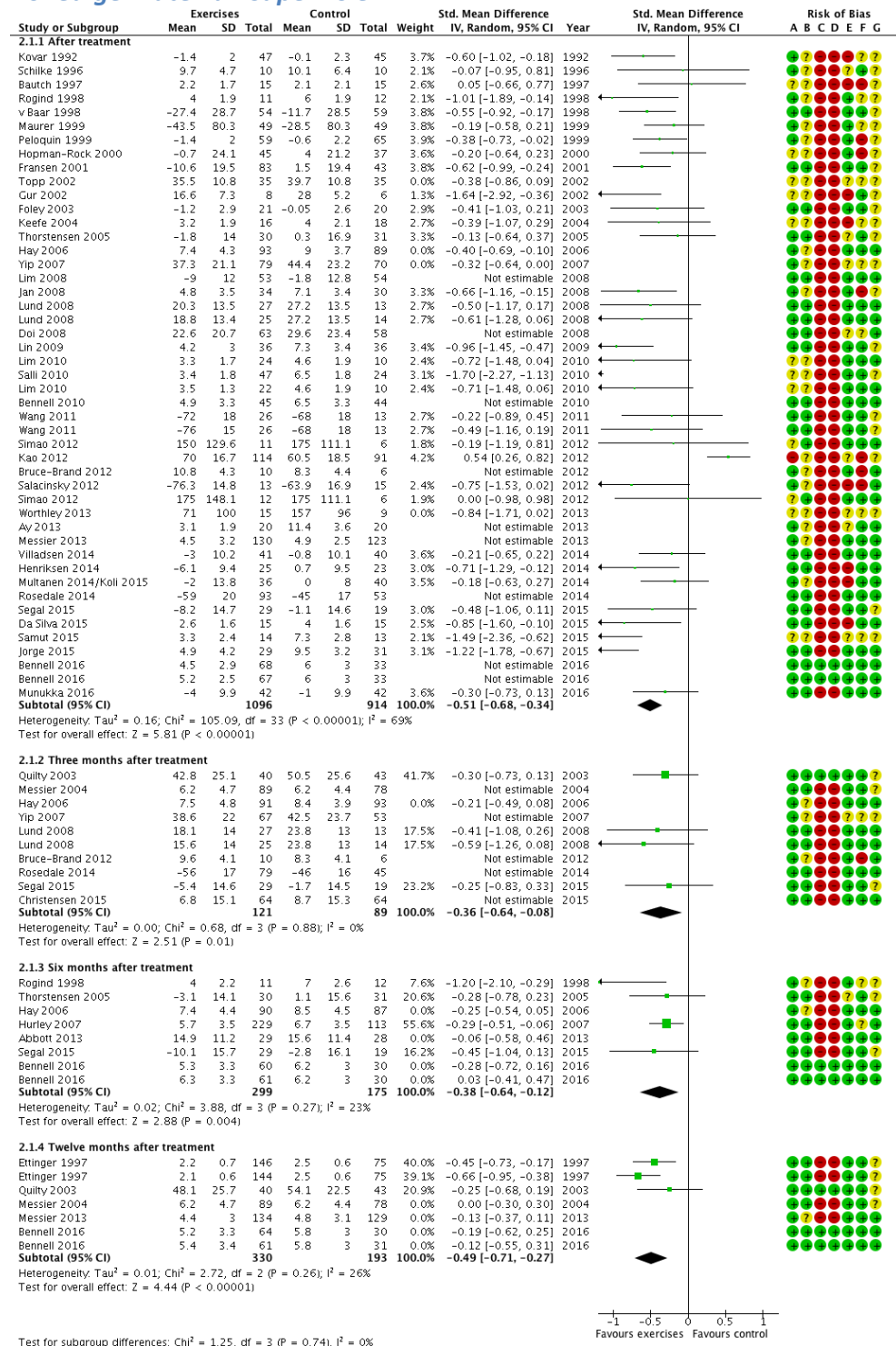
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

Pijn
Klinische criteria



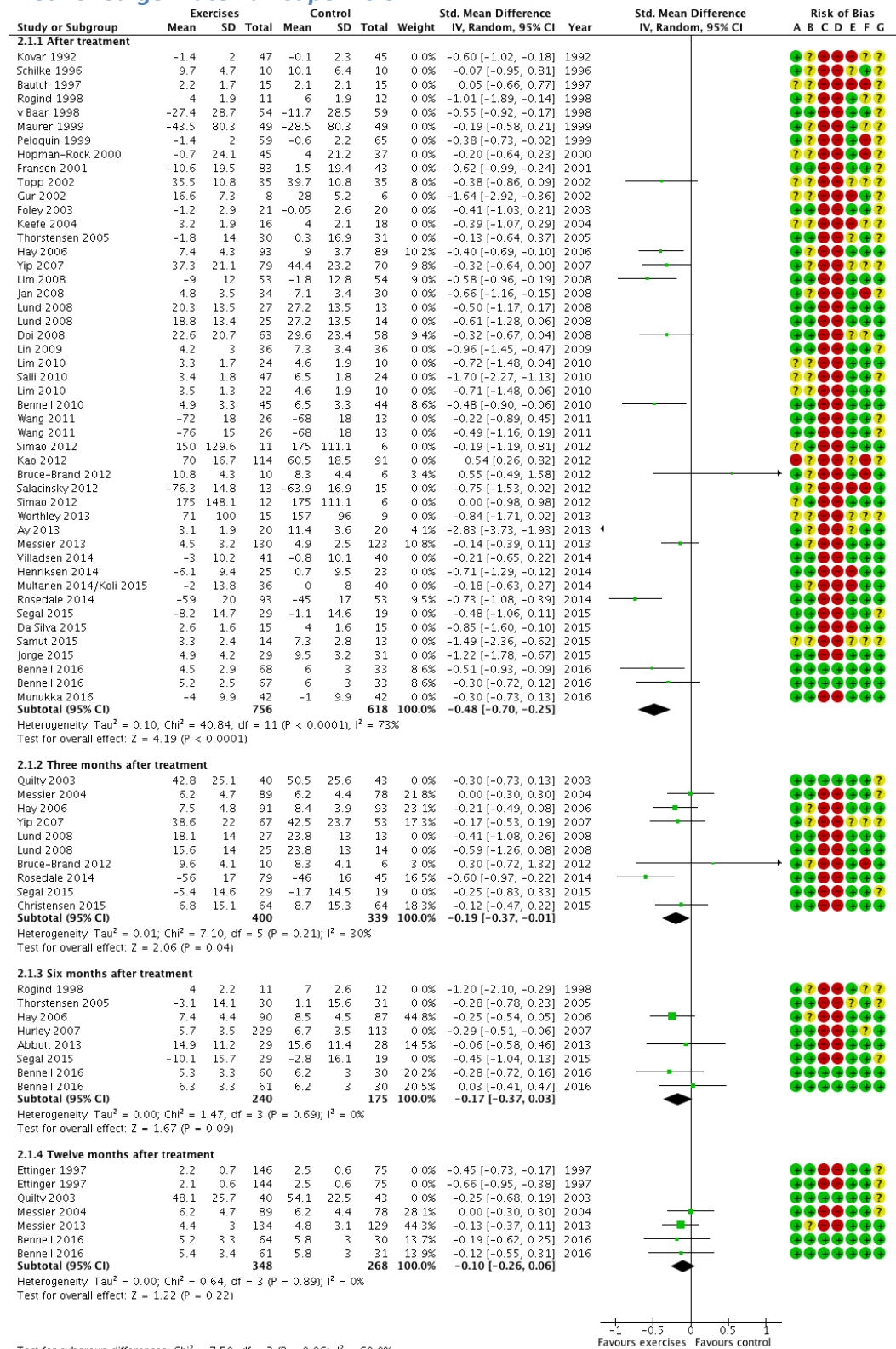
Pijn

Volledige mate van supervisie

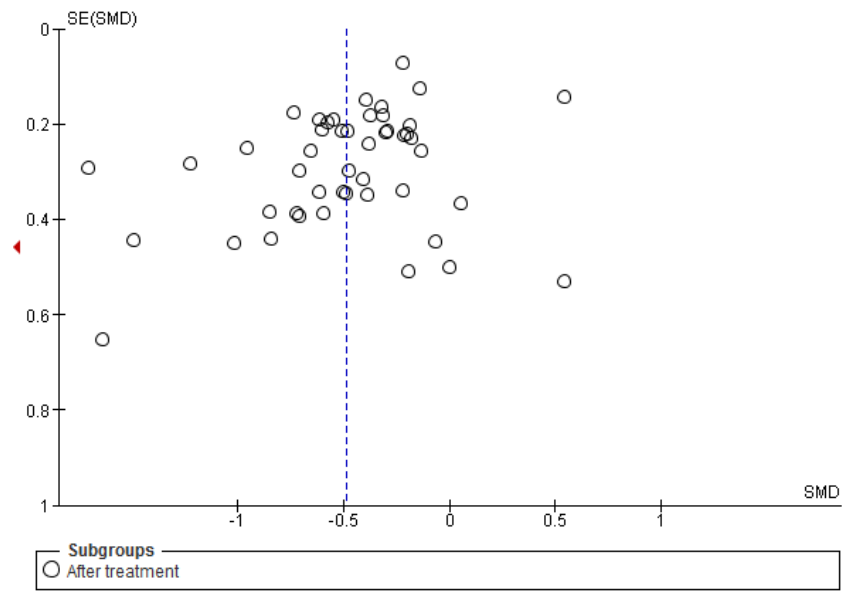


Pijn

Niet volledige mate van supervisie



Publicatie bias, pijn



9.5. Overzicht richtlijnen

Guideline (country, year, target population of clinicians)	Patient population	Recommendations for exercise	Cited evidence to support recommendation
1. American Academy of Orthopaedic Surgeons (United States, 2013, orthopedic surgeons)	Adults (ages 19 years and older) who have been diagnosed by a physician with knee OA and are undergoing treatment	- We recommend that patients with symptomatic OA of the knee participate in self-management programs, strengthening, low-impact aerobic exercises, and neuromuscular education; and engage in physical activity consistent with national guidelines. Strength of Recommendation ^a : Strong	Lin 2009; Bennell 2005; Coleman 2012; Fransen 2001; Borjesson 1996; Kovar 1992
2. American College of Rheumatology (America, 2012, health care providers)	Adults with symptomatic hand, hip and knee OA presenting to a primary care provider for treatment	- The Technical Expert Panel strongly recommends that all patients with symptomatic hip or knee OA be enrolled in an exercise program commensurate with their ability to perform these activities (participation in cardiovascular (aerobic) and/or resistance land-based exercise or participation in aquatic exercise).	Fransen 2008; Fransen 2009
3. Osteoarthritis Research Society International (international, 2014, patients physicians, and allied healthcare professionals worldwide)	Adults with symptomatic knee OA	- Exercise (land-based): appropriate Clinically relevant short-term benefits of land-based exercise for pain and physical function in knee OA. They found also strong favorable benefits of Tai Chi for improving pain and physical function in individuals with knee OA; LoE: SR and meta-analysis of RCTs. - Exercise (water-based): appropriate Small to moderate short-term benefits for function and quality of life, but only minor benefits for pain; LoE: SR and meta-analysis of RCTs and quasi-randomized trials - Strength training: appropriate Moderate effect sizes of strength training for reducing pain and improving physical function compared with controls; LoE: SR and meta-analysis of RCTs	Jansen 2011; Iversen 2012; Fransen 2010; Fransen 2008; Bannuru 2012; Kang 2011; Bartels 2007
4. Osteoarthritis Research Society International (international, 2009, patients physicians, and allied healthcare professionals worldwide)	Adults with hip and knee OA	- Patients with symptomatic hip and knee OA may benefit from referral to a physical therapist for evaluation and instruction in appropriate exercises to reduce pain and improve functional capacity. This evaluation may result in provision of assistive devices such as canes and walkers, as appropriate. LoE ^b : IV - Patients with hip and knee OA should be encouraged to undertake, and continue to undertake, regular aerobic, muscle strengthening and range of motion exercises. For patients with symptomatic hip OA, exercises in water can be effective. LoE: Ia (knee); IV (hip); Ib (hip, water based)	Zhang 2007; Fransen 2001; Deyle 2000; Deyle 2005; Roddy 2005; Roddy 2005; Cochrane 2005; Stener-Victorin 2004

Guideline (country, year, target population of clinicians)	Patient population	Recommendations for exercise	Cited evidence to support recommendation
5. National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom, 2014, all healthcare professionals)	Adults with clinically diagnosed OA (persistent joint pain that becomes worse with use; predominantly in people age 45 years or older; morning stiffness lasting no more than half an hour)	<ul style="list-style-type: none"> - Advise people with osteoarthritis to exercise as a core treatment, irrespective of age, comorbidity, pain severity or disability. Exercise should include: <ul style="list-style-type: none"> - Local muscle strengthening and - General aerobic fitness <p>It has not been specified whether exercise should be provided by the NHS or whether the healthcare professional should provide advice and encouragement to the person to obtain and carry out the intervention themselves. Exercise has been found to be beneficial but the clinician needs to make a judgment in each case on how to effectively ensure participation. This will depend upon the person's individual needs, circumstances and self-motivation, and the availability of local facilities</p>	Roddy, 2005 (SR); Miller 2003; McCarthy 2004; McCarthy 2004; Garfinkel 1994
6. The Royal Australian College of General Practitioners/National Health and Medical Research Council (Australia, 2009, general practitioners)	Adults with a diagnosis of knee and/or hip OA	<ul style="list-style-type: none"> - There is good evidence to support general practitioners recommending land based exercise for people with OA of the hip and knee; LoE^c: grade B - There is some evidence to support general practitioners recommending aquatic therapy for treatment of OA of the hip and knee; LoE: grade C 	Roddy 2005 (SR); Devos-Comby 2006; Fransen 2006; Brosseau 2006; Tak 2005; Cochrane 2005; Hinman 2007; Fransen 2007
7. European League Against Rheumatism (Europe, 2013, all healthcare providers involved in the delivery of non-pharmacological interventions)	Adults with hip and knee OA	<ul style="list-style-type: none"> - People with hip and/or knee OA should be taught a regular individualized (daily) exercise regimen that includes: <ol style="list-style-type: none"> a. Strengthening (sustained isometric) exercise for both legs, including the quadriceps and proximal hip girdle muscles (irrespective of site or number of large joints affected) b. Aerobic activity and exercise c. Adjunctive range of movement/stretching exercises <p>Although initial instruction is required, the aim is for people with hip or knee OA to learn to undertake these regularly on their own in their own environment; LoE^b: Ia</p>	Hernandez-Molina 2008; Fransen 2008; Zhang 2010; Jantvedt 2008; Bennell 2010
8. European League Against Rheumatism (Europe, 2003, secondary care)	Clinical and/or radiological evidence of knee OA	<ul style="list-style-type: none"> - Non-pharmacological treatment of knee OA should include, education, exercise, appliances (sticks, insoles, knee bracing) and weight reduction. There is good evidence that exercise regimens reduce pain and improve function in knee OA; LoE^b: Ib 	Penninx 2001; Baker 2001; O'Reilly 1999; Mangione 1999; Fransen 2001; Wyatt 2001; Maurer 1999; Petrella 2000; Deyle 2000
9. European League Against Rheumatism (Europe, 2005,	Adults with hip OA	<ul style="list-style-type: none"> - Non-pharmacological treatment of hip OA should include regular education, exercise, appliances (stick, insoles), and weight reduction if obese or overweight. Although direct evidence for hip OA is lacking, exercise appears to be beneficial 	Brosseau 2003; Fransen 2002; Fransen 2003; Puett 1994; Baar 1999

Guideline (country, year, target population of clinicians)	Patient population	Recommendations for exercise	Cited evidence to support recommendation
secondary care)		for OA of any kind; LoE ^b : Ia	
10. Department of Veterans Affairs/Department of Defense (United States, 2014, primary care providers)	Adults with hip and knee OA	<ul style="list-style-type: none"> - For patients with osteoarthritis of the hip and/or knee, clinicians should refer for physical therapist services early on, as part of a comprehensive management plan. Early intervention which provides a tailored therapeutic exercise program to focus on regaining quadriceps and gluteal strength, flexibility, range of motion, and aerobic conditioning is in line with nationally accepted guidelines and appears to be key to improving pain and function. Strength of Recommendation^d: Grade B - For adults with osteoarthritis of the knee who do not tolerate land-based therapeutic exercise, clinicians should consider adjunctive aquatic physical therapy. Strength of Recommendation: Grade C 	Deyle 2005; French 2013; Hoeksma 2004; Zhang 2007; Lim 2010; Wang 2011; Batterham 2011; Lund 2008; Silva 2008; Foley 2003
11. American Physical Therapy Association (United States, 2009, orthopaedic physical therapists)	Adults with clinically diagnosed hip OA , based on history and physical examination	<ul style="list-style-type: none"> - Functional, gait, and balance training, including the use of assistive devices such as canes, crutches, and walkers, can be used in patients with hip OA to improve function associated with weight-bearing activities. LoE^e: II - Clinicians should consider the use of flexibility, strengthening, and endurance exercises in patients with hip OA. LoE: II 	McGibbon 2003; Zhang 2007; Baar 1998; Hernandez-Molina 2008; Pisters 2007; Puett 1994; Bartels 2007; Hinman 2007
12. Royal Dutch Society for Physical Therapy (the Netherlands, 2010, physical therapists)	Clinical diagnosed hip and knee OA on the basis of history taking and physical examination.	<p>The Guideline Development Committee recommends:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The use of exercise therapy to alleviate pain and improve physical performance; LoE^f: 1 - Supervised exercise therapy; LoE: 2 - Specific types of exercises or intensities; LoE: 3 - That an exercise program needs to include at least muscle strengthening, exercises to increase aerobic capacity, walking exercises and functional exercises, whether or not in combinations; LoE: 4 - That the content and intensity of the exercise program be tailored to the patient's individual goals in terms of limitations of activity and restrictions of participation; LoE: 4 - That balance and proprioception exercises and/or a behavioral graded activity program can be considered in individual cases; LoE: 4 - Spreading the treatment sessions over longer periods with lower frequencies in the later stages of the exercise program, to facilitate the transition from exercise 	Fransen 2008; Hernandez 2008; Jamtvedt 2008; Moe 2007; Doi 2008; Jan 2008; Lim 2008; Aglamis 2008; McCarthy 2004; Deyle 2005; Mangione 1999; Veenhof 2006; Diracoglu 2005; Veenhof 2006; Pisters 2007; Bartels 2007; Fransen 2007; Hinman 2007; Lund 2008; Silva 2008; Wang 2006

<i>Guideline (country, year, target population of clinicians)</i>	<i>Patient population</i>	<i>Recommendations for exercise</i>	<i>Cited evidence to support recommendation</i>
		<p>therapy to independent exercising and maintaining a sufficient level of physical activity; LoE: 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - That after a period of supervised exercise, patients should be referred to regular community exercise and sports activities; LoE: 4 - On the basis of the currently available evidence, the Guideline Development Committee can neither recommend nor discourage the use of hydrotherapy to reduce pain and stiffness and improve physical performance; LoE: 1 - The Guideline Development Committee is of the opinion that hydrotherapy can be considered in individual cases, for instance for patients who are in severe pain, who do not benefit from land-based exercise therapy or for whom other treatment options are not available; LoE: 4 	
13. Dutch Orthopedic Society (the Netherlands, 2007, all health care professionals)	Clinical or radiological diagnosed knee and hip OA	<ul style="list-style-type: none"> - In patients with OA of the hip or knee, exercise therapy is recommended to reduce pain and improve physical function. A combined intervention of medication and exercise therapy has been recommended as a first choice intervention for almost all patients; LoE⁶: A1 (knee); A2 (hip) 	Baar 1999; Fransen 2003; Hoeksma 2005; Tak 2005; Baar 1998; Fransen 2001
14. Dutch College of General Practitioners (the Netherlands, 2016, general practitioners)	Non-traumatic knee complaints (including clinical diagnosed knee OA)	<ul style="list-style-type: none"> - Adviseer patiënten regelmatige en voldoende intensieve lichaamsbeweging (bijvoorbeeld ten minste een half uur matig intensief bewegen per dag) ter vermindering van pijn en verbetering van het functioneren. Deze lichaamsbeweging dient te bestaan uit een combinatie van oefeningen gericht op mobiliteit, spierkracht en uithoudingsvermogen. - Bespreek met de patiënt de wijze waarop een oefenprogramma kan worden gestart (individueel of onder begeleiding). Dit hangt onder andere af van de voorkeuren van de patiënt, motivatie en lokale beschikbaarheid van faciliteiten. Zie voor een voorbeeld van een oefenprogramma www.thuisarts.nl. - Bespreek met de patiënt de mogelijkheid van het starten van een oefenprogramma onder begeleiding van een fysiotherapeut bij onvoldoende effect van het advies om voldoende lichaamsbeweging te verkrijgen. 	Uthman 2014
15. Ottawa Panel, Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Aerobic Walking Programs in the Management of Osteoarthritis (Canada, 2012, healthcare professionals)	Adults (>40 years) with radiological and/or clinical diagnosed knee OA (as defined by Klippel et al.)	<p>Evidence based clinical practice guidelines related to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a walking program alone versus control; LoE¹: II - a walking program with strengthening training versus control; LoE: I - a walking program with health education and behavioural components versus control; LoE: I - a walking program with multicomponent exercises versus control; LoE: I - a walking program with multicomponent exercises and health education versus 	Evcić 2002; Péloquin 1999; Penninx 2001; Kovar 1992; Peterson 1993; Talbot 2003; Messier 1997; Minor 1989; Bauth 1997; Dias 2003

Guideline (country, year, target population of clinicians)	Patient population	Recommendations for exercise	Cited evidence to support recommendation
		control; LoE: I	
16. Ottawa Panel. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Osteoarthritis in Adults Who Are Obese or Overweigh (Canada, 2011, healthcare professionals)	Adults with lower extremity OA who were obese (BMI≥30) or overweight (BMI≥25)	<ul style="list-style-type: none"> - Physical activity (aerobic training and strength training) versus control; LoE^h: I - Physical activity (aerobic training and strength training) versus diet, LoE: I - Aquatic exercise versus home-based exercise; LoE: I - Land-based exercise versus home-based exercise; LoE: I - Land-based exercise versus aquatic exercise; LoE: I 	Ghroubi 2008; Messier 2004; Focht 2005; Lim 2010
17. Ottawa Panel. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercise in the management of hip osteoarthritis (Canada, 2015, healthcare professionals)	Adults (55-70 years old) with hip OA	<ul style="list-style-type: none"> - The Ottawa Panel strongly recommends eight weeks of supervised group strength training in conjunction with unsupervised home exercises for hip OA management for pain following ≥8 weeks and for pain and self-reported disability following ≥20 weeks total; LoE^h: I - The Ottawa Panel strongly recommends 12 weeks of supervised group strength training and stretching exercises with general practitioner care for hip osteoarthritis management for pain and suggests its use for physical function following ≥24 weeks total; LoE: I - The Ottawa Panel strongly recommends eight weeks of strength training and flexibility exercises for hip osteoarthritis management of physical function, pain experienced during activities and aggregated range of motion following ≥8 weeks total; LoE: I - The Ottawa Panel strongly recommends 12 weeks of supervised group strength training, functional, and flexibility exercises with patient education programme for hip osteoarthritis management and improvement of physical function following ≥40 weeks total. The Ottawa Panel suggests the use of this intervention for hip osteoarthritis management of pain and stiffness which may improve or remain the same; LoE: I 	Tak 2005; Juhakoski 2011; French 2013; Fernandes 2010
18. Ottawa Panel. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Exercises and Manual Therapy in the Management of Osteoarthritis (Canada, 2005, healthcare professionals)	Adults with classical or definite OA as defined by Klippel et al.	<p>Evidence based clinical practice guidelines related to strengthening exercises:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lower-extremity (LE) strengthening versus control; LoE^h: 1 (knee OA) - Lower-extremity isometric strengthening versus control; LoE: 1 (knee OA) - Concentric resistance training for quadriceps femoris and hamstring muscles versus control; LoE: 1 (knee OA bilaterally) - Concentric-eccentric resistance training for quadriceps femoris and hamstring muscles versus control; LoE: 1 (knee OA bilaterally) - Home strengthening program for quadriceps femoris muscle versus control; LoE: 1 (knee OA) 	Topp 2002; Kreindler 1989; O'Reilly 1999; Schilke 1996; Gur 2002; Evcik 2002; Borjesson 1996; Fransen 2001; Hurley 1998; Rodgers 1998; Rogind 1998; Baar 1998; Baar 2001; Messier 1997; Bautch 1997; Péloquin 1999; Penninx 2001; Rejeski

Guideline (country, year, target population of clinicians)	Patient population	Recommendations for exercise	Cited evidence to support recommendation
		<ul style="list-style-type: none"> - General LE exercise program (including muscle force resistance, flexibility, and mobility/coordination) versus control; LoE: 1 (general OA) - Whole-body functional exercise versus control; LoE: 1 (knee OA) - Walking program versus control; LoE: 1 - Jogging in water versus control; LoE: 1 (chronic pain and stiffness in involved weight-bearing joints) 	1998; Minor 1989; Kovar 1992; Peterson 1993
19. British Association of Knee Surgery, British Orthopaedic Association, Royal College of Surgeons of England (United Kingdom, 2013)	Adults with symptomatic knee OA	<ul style="list-style-type: none"> - Core treatments for all patients: access to appropriate information regarding the condition, advice to encourage activity and exercise and interventions to achieve weight loss if the patient is overweight. 	NICE guideline 2014
20. British Association of Knee Surgery, British Orthopaedic Association, Royal College of Surgeons of England (United Kingdom, 2013)	Adults with painful hip disorders (including hip OA)	<ul style="list-style-type: none"> - Advise local muscle strengthening and general aerobic exercise as a core treatment - Prescribe supervised and evidence based physical therapies after assessment by an appropriate 'Health and Care Professions Council' registered practitioner 	NICE guideline 2014
21. MOVE consensus (United Kingdom, 2005, healthcare practitioners)	Knee and hip OA	<ul style="list-style-type: none"> - Both strengthening and aerobic exercise can reduce pain and improve function and health status in patients with knee and hip OA; LoE^b: Ib (knee OA), LoE: IV (hip OA). - There are few contraindications to the prescription of strengthening or aerobic exercise in patients with hip or knee; LoE: IV - Prescription of both general (aerobic fitness training) and local (strengthening) exercises is an essential, core aspect of management for every patient with hip or knee OA; LoE: IV - Exercise therapy for OA of the hip or knee should be individualized and patient-centred taking into account factors such as age, co-morbidity and overall mobility; LoE: IV - Group exercise and home exercise are equally effective; LoE: Ia; and patient preference should be considered; LoE: IV - The effectiveness of exercise is independent of the presence or severity of radiographic findings; LoE: IV - Improvements in muscle strength and proprioception gained from exercise programmes may reduce the progression of knee and hip OA; LoE: IV 	Bautch 1997; Ettinger 1997; Kovar 1992; Mangione 1999; Baker 2001; Callaghan 1995; Chamberlain 1982; Fransen 2001; Gur 2002; Maurer 1999; O'Reilly 1999; Petrella 2000; Quilty 2003; Rogind 1998; Schilke 1996; Thomas 2002; Topp 2002; Wyatt 2001; Green 1993; Hopman 2000; Baar 1998, Ettinger 1997; Petrella 2000; Schilke 1996; Thomas 2002; Kuptniratsaikul 2002; Green 1993; Minor 1989; Halbert 2001; Coats 1995; Hurley 1998; Peloquin 1999; Campbell 2001; Fransen

Guideline (country, year, target population of clinicians)	Patient population	Recommendations for exercise	Cited evidence to support recommendation
			2003; Fransen 2001
22. Philadelphia Panel (Canada, 2001, health care practitioners)	Knee pain (including knee OA)	- The Philadelphia Panel recommends that there is good evidence to include strengthening, stretching, and functional exercises alone as interventions for knee osteoarthritis pain; LoE ^h : I	Bautch 1997; Borjesson 1996; Rogind 1998; O'Reilly 1999; Baar 1999; Jan 1991
23. American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis (United States, 2001, health practitioners)	Older adults (>65 years old) with OA	No clear recommendations on exercise therapy	
24. Ministry of Health Malaysia (Malaysia, 2013, health care providers)	Hand, hip and knee OA	- Exercise programmes in hip and knee osteoarthritis must be individualised, supervised and done regularly; Grade ⁱ : C - Land-based or aquatic exercise may be used for short-term benefit in OA; Grade: A	Fernandes 2013; Fransen 2008; Fransen 2009; Bartels 2007
25. Ministry of Health Singapore (Singapore, 2007, primary care physicians)	Clinically diagnosed knee OA	- Regular knee strengthening and aerobic exercises should be encouraged and taught to patients with osteoarthritis of the knees, as these improve functional ability, aerobic and endurance capacity and reduce knee pain; LoE ⁱ : 1+ - Regular water-based exercise or exercises in the pool are recommended as these exercises reduce pain and improve physical function in patients with osteoarthritis of the knees; LoE: 1++	Brosseau 2005; Roddy 2005; Fransen 2003; Cochrane 2005; Foley 2005; Lin 2004
26. Turkish League Against Rheumatism (Turkey, 2012, physicians)	Knee OA	- Age, comorbid diseases, and degree of OA should be taken into consideration when choosing an appropriate exercise program for each individual patient. Patients should be encouraged to do range-of-motion, stretching, isometric, isotonic, balance, proprioception, and aerobic exercises. Aquatic exercises can be planned in concert with the preferences of the patient and physician. The exercise programs should be taught to patients in a manner that they can clearly understand and be able to do on their own. Initially, they should be under supervision, but when the patients are able to do them by themselves, home programs should be started; LoE ^b : Ia and Ib	Farr 2010; Gill 2009; Jan 2009; Jenkinson 2009; Lin 2007; Karalus 2003; Sallı 2006
27. Cesar oefentherapeuten (VvOCM)	Knee and Hip OA	- Exercise programmes in hip and knee osteoarthritis must be individualised, supervised and done regularly	Alleen algemene verwijzingen.

OA: osteoarthritis; LoE: level of evidence; SR: systematic review; RCTs: randomized controlled trials;

^a Evidence is based on two or more high strength studies with consistent findings in support of recommending for or against the intervention

^b LoE: Ia: meta-analysis of RCTs; Ib: at least one RCT; IIa: at least one controlled trial without randomisation; IIb: at least one type of quasi-experimental study; III: descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case-control studies; and IV: expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

^c LoE: A: at least one good quality SR that has at least two good quality RCTs; B: at least two good quality RCTs or a moderate quality SR that has at least two moderate to good quality RCTs; C: at least two moderate quality RCTs; D: less than two moderate quality RCTs

^d Strength of Recommendation: Grade A: there is high certainty that the net benefit is substantial; Grade B: there is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial; Grade C: there is at least moderate certainty that the net benefit is small; Grade D: there is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits

^e LoE: I: evidence obtained from high-quality RCTs, prospective studies, or diagnostic studies; II: evidence obtained from lesser-quality RCTs, prospective studies, or diagnostic studies; III: Case-controlled studies or retrospective studies; IV: case series; V: expert opinion

^f LoE: 1: a SR including at least 2 RCTs, or at least two RCTs; 2: one RCT or at least two comparative studies; 3: one comparative or non-comparative study; expert opinion

^g LoE: A1: SRs including at least two good quality RCTs; A2: good quality RCTs; B: moderate quality RCTs or non-randomized comparative studies; C: non-comparative studies; D: expert opinion

^h LoE: I: RCTs; II: non-randomized studies

ⁱ Grade A: at least one meta-analysis, SR, or RCT; grade B: evidence from well conducted clinical trials, or evidence extrapolated from meta-analysis, SR, or RCT; grade C: evidence from expert committee reports, or opinions and /or clinical experiences of respected authorities

^j LoE: 1++: high quality meta-analyses, SRs of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias; 1+: well conducted meta-analyses, SRs of RCTs, or RCTs with a low risk of bias

References

- Aglamis B, Toraman NF, Yaman H. The effect of a 12-week supervised multicomponent exercise program on knee OA in Turkish women. *J Back Musculo Rehab.* 2008;(2):121-8
- Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA, Bijl D, Voorn TB, Lemmens JA et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25(12):2432-2439.
- Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-9
- Baar ME, Dekker J, Oostendorp RAB, et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 1998;25:2432-2439
- Baker KR, Nelson ME, Felson DT, Layne JE, Sarno R, Roubenoff R, et al. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial. *J Rheumatol* 2001;28:1655-65.
- Bannuru RR, Abariga S, Wang C. How effective is tai chi mindbody therapy for knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Research Society International World Congress; 2012 Apr 26e29; Barcelona, Spain. Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(Suppl 1):S281e2.
- Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005523.
- Batterham SI, Heywood S, Keating JL. Systematic review and meta-analysis comparing land and aquatic exercise for people with hip or knee arthritis on function, mobility and other health outcomes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:123.
- Bautch JC, Malone DG, Vailas AC. Effects of exercise on knee joints with osteoarthritis: a pilot study of biological markers. *Arthritis Care Res* 1997;10:48-55.
- Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, et al. Hip strengthening reduces symptoms but not knee load in people with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:621-8.
- Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Buchbinder R, McConnell J, McColl G, Green S, Crossley KM. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):906-912.
- Borjesson M, Robertson E, Weidenhielm L, Mattsson E, Olsson E. Physiotherapy in knee osteoarthritis: effect on pain and walking. *Physiother Res Int* 1996;1(2):89-97. PM:9238726
- Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004259.
- Brosseau L, MacLeay L, Robinson V A, et al. Intensity of Exercise for the Treatment of Osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;4.
- Brosseau L, MacLeay L, Robinson VA, et al. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006(Issue 2. Art. No.: CD004259. DOI: 10.1002/14651858.CD004259).
- Callaghan MJ, Oldham JA, Hunt J. An evaluation of exercise regimes for patients with osteoarthritis of the knee: a single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 1995;9:213-18.
- Campbell R, Evans M, Tucker M, Quilty B, Dieppe P, Donovan JL. Why don't patients do their exercises? Understanding non-compliance with physiotherapy in patients with osteoarthritis of the knee. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:132-8.
- Chamberlain MA, Care G, Harfield B. Physiotherapy in osteoarthritis of the knees. A controlled trial of hospital versus home exercises. *Int Rehabil Med* 1982;4:101-6
- Coats A, McGee H, Stokes H, Thompson D. *BACR Guidelines for Cardiac Rehabilitation.* Oxford, UK: Blackwell Science, 1995
- Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM. Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis. *Health Technol Assess* 2005;9(31):iii-iv.
- Coleman S, Briffa NK, Carroll G, Inderjeeth C, Cook N, McQuade J. A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. *Arthritis Res Ther* 2012 Jan 27;14(1):R21.
- Devos-Comby L, Cronan T, et al. Do exercise and self-management interventions benefit patients with osteoarthritis of the knee? A metaanalytic review. *Journal of Rheumatology.* 2006;33(4):744-56.
- Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:173e81.
- Deyle GD, Allison SC, Matekel RL, Ryder MG, Stang JM, Gohdes DD, et al. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized

- comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. *Phys Ther* 2005;85:1301e17.
- Dias RC, Dias JM, Ramos LR. Impact of an exercise and walking protocol on quality of life for elderly people with OA of the knee. *Physiother Res Int* 2003;8:121-30
 - Diracoglu D, Aydin R, Baskent A, Celik A. Effects of kinesthesia and balance exercises in knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005 Dec;11(6):303-10.
 - Doi T, Akai M, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, Hayashi K, et al. Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 Apr;87(4):258-69
 - Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education programme in older adults with knee osteoarthritis. *The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST)*. *J Am Med Assoc* 1997; 277:25–31.
 - Evcik D, Sonel B. Effectiveness of a home-based exercise therapy and walking program on osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int* 2002;22:103-6.
 - Farr JN, Going SB, McKnight PE, Kastle S, Cussler EC, Cornett M. Progressive resistance training improves overall physical activity levels in patients with early osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2010;90:356-66
 - Fernandes L, Storheim K, Nordsletten L, et al. Development of a therapeutic exercise program for patients with osteoarthritis of the hip. *Phys Ther* 2010; 90(4): 592–601
 - Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1125-35
 - Focht BC, Rejeski WJ, Ambrosius WT, et al. Exercise, self-efficacy, and mobility performance in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:659–665
 - Foley A, Halbert J, Hewitt T, Crotty M. Does hydrotherapy improve strength and physical function in patients with osteoarthritis—a randomised controlled trial comparing a gym based and a hydrotherapy based strengthening programme. *Ann Rheum Dis*. Dec 2003;62(12):1162-1167.
 - Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(Issue 4. Art. No.: CD004376. DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub2).
 - Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28(1):156-164. PM:11196518
 - Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD004376.
 - Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Does land-based exercise reduce pain and disability associated with hip osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:613–20.
 - Fransen M, Nairn L, Winstanley J, et al. Physical activity for osteoarthritis management: A randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57(3):407–14.
 - Fransen M, McConnell S, Bell M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review. *J Rheumatol* 2002;29:1737–45.
 - Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004286.
 - Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, et al. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3 Art No: CD007912
 - French HP, Cusack T, Brennan A, et al. Exercise and manual physiotherapy arthritis research trial (EMPART) for osteoarthritis of the hip: A multicenter randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. Feb 2013;94(2):302-314.
 - Garfinkel MS, Schumacher HR, Jr., Husain A, Levy M, Reshetar RA. Evaluation of a yoga based regimen for treatment of osteoarthritis of the hands. *Journal of Rheumatology*. 1994; 21(12):2341-2343
 - Ghroubi S, Elleuch H, Kaffel N, et al. Contribution of exercise and diet in the management of knee osteoarthritis in the obese [article in French]. *Ann Readapt Med Phys*. 2008;51:663–670.
 - Gill SD, McBurney H, Schulz DL. Land-based versus pool-based exercise for people awaiting joint replacement surgery of the hip or knee: results of a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:388-94
 - Green J, McKenna F, Redfern EJ, Chamberlain MA. Home exercises are as effective as outpatient hydrotherapy for osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1993;32:812–15.
 - Gur H, C, akin N, Akova B, et al. Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: effects on functional capacity and symptoms in patients with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:308 –316

- Halbert J, Crotty M, Weller D, Ahern M, Silagy C. Primary care-based physical activity programs: effectiveness in sedentary older patients with osteoarthritis symptoms. *Arthritis Care Res* 2001;45:228–34.
- Hinman RS, Heywood SE, Day AR. Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: Results of a single-blind randomized controlled trial. *Physical Therapy*. 2007;87(1):32–43.
- Hernandez-Molina G, Reichenbach S, Bin Z, et al. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: Results of a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2008;59:1221–8.
- Hoeksma HL, Dekker J, Runday HK, et al. Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. Oct 15 2004;51(5):722-729.
- Hopman-Rock M, Westhoff MH. The effects of a health educational and exercise program for older adults with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:1947–54.
- Hurley MV, Scott DL. Improvements in quadriceps sensorimotor function and disability of patients with knee osteoarthritis following a clinically practicable exercise regime. *Br J Rheumatol*. 1998;37: 1181–1187
- Iversen MD. Rehabilitation interventions for pain and disability in osteoarthritis: a review of interventions including exercise, manual techniques, and assistive devices. *Orthop Nurs/Natl Assoc Orthop Nurses* 2012;31(2):103e8.
- Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, et al. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther* 2008;88:123–36.
- Jan MH, Lai JS. The effects of physiotherapy on osteoarthritic knees of females. *J Formos Med Assoc*. 1991;90:1008–1013
- Jan MH, Tang PF, Lin JJ, Tseng SC, Lin YF, Lin DH. Efficacy of a targetmatching foot-stepping exercise on proprioception and function in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2008 Jan;38(1):19-25.
- Jan MH, Lin JJ, Liau JJ, Lin YF, Lin DH. Investigation of clinical effects of high- and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2008 Apr;88(4):427-36
- Jan MH, Lin CH, Lin YF, Lin JJ, Lin DH. Effects of weightbearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:897-904
- Jansen MJ, Viechtbauer W, Lenssen AF, Hendriks EJ, de Bie RA. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *J Physiother* 2011;57(1):11e20.
- Jenkinson intervention CM, Doherty M, Avery AJ, Read A, Taylor MA, Sach TH, et al. Effects of dietary and quadriceps strengthening exercises on pain and function in overweight people with knee pain: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3170.
- Juhakoski R, Tenhonen S, Malmivaara A, et al. A pragmatic randomized controlled study of the effectiveness and cost consequences of exercise therapy in hip osteoarthritis. *Clin Rehabil* 2011; 25(4): 370–383
- Kang JW, Lee MS, Posadzki P, Ernst E. T'ai chi for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2011;1(1):e000035.
- Karakuş D, Ersöz M, Eser F, Karaoğlan B, Kurtaran A. Diz osteoartriti olgularında konsantrik kuadriseps-hamstring ve konsantrik-eksantrik kuadriseps izokinetik egzersiz programlarının ağrı, fonksiyonel kapasite ve kuadriseps gücüne etkisi. *Turk J Phys Med Rehab* 2003;49:3-7.
- Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;116(7):529-534. PM:1543305
- Kreindler H, Lewis CB, Rush S, Schaefer K. Effects of three exercise protocols on strength of persons with osteoarthritis of the knee. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 1989;4:32–39
- Kuptniratsaikul V, Tosayanonda O, Nilganuwong S, Thamalikitkul V. The efficacy of a muscle exercise program to improve functional performance of the knee in patients with osteoarthritis. *J Med Assoc Thai* 2002;85:33–40.
- Lim JY, Tchai E, Jang SN. Effectiveness of aquatic exercise for obese patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pm r*. Aug 2010;2(8):723-731; quiz 793.
- Lim BW, Hinman RS, Wrigley TV, Sharma L, Bennell KL. Does knee malalignment mediate the effects of quadriceps strengthening on knee adduction moment, pain, and function in medial knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):943-51
- Lin DH, Lin CH, Lin YF, Jan MH. Efficacy of 2 non-weight-bearing interventions, proprioception training versus strength training, for patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39(6):450-457. PM:19531879

- Lin DH, Lin YF, Chai HM, Han YC, Jan MH. Comparison of proprioceptive functions between computerized proprioception facilitation exercise and closed kinetic chain exercise in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:520-8.
- Lin S Y, Davey R C and Cochrane T. Community rehabilitation for older adults with osteoarthritis of the lower limb: a controlled clinical trial. *Clinical Rehabilitation* 2004;18:92-101
- Lund H, Weile U, Christensen R, et al. A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med.* Feb 2008;40(2):137-144.
- Mangione KK, McCully K, Gloviak A, Lefebvre I, Hofmann M, Craik R. The effects of high-intensity and low intensity cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M184–90.
- Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, Cook KD, Schumacher HR Jr. Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1293–9.
- McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Roberts C, Silman A, Oldham JA. Supplementing a home exercise programme with a class-based exercise programme is more effective than home exercise alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatology.* 2004; 43(7):880-886
- McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Richardson G, Hawkins N, Roberts CR. Supplementation of a home-based exercise programme with a class-based programme for people with osteoarthritis of the knees: a randomised controlled trial and health economic analysis. *Health Technology Assessment.* 2004;1
- McGibbon CA, Krebs DE, Scarborough DM. Rehabilitation effects on compensatory gait mechanics in people with arthritis and strength impairments. *Arthritis Rheum.*2003; 49:248-254.
- Messier SP, Thompson CD, Ettinger MH. Effects of long-term aerobic or weight training regimens on gait in an older, osteoarthritic population. *J Appl Biomech* 1997;13:202-25.
- Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotional trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1501–1510.
- Miller GD, Rejeski WJ, Williamson JD, Morgan T, Sevick MA, Loeser RF et al. The Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT): design, rationale, and baseline results. *Controlled Clinical Trials.* 2003; 24(4):462-480
- Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 1989;32: 1396-405.
- Moe RH, Haavardsholm EA, Christie A, Jamtvedt G, Dahm KT, Hagen KB. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for hip osteoarthritis: an umbrella review of high-quality systematic reviews. *Phys Ther.* 2007 Dec;87(12):1716-27
- NICE. CG117: Osteoarthritis-The care and management of osteoarthritis in adults-In Progress. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2014
- O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1999;58:15–19.
- Péloquin L, Bravo G, Gauthier P, Lacombe G, Billiard JS. Effects of a cross-training exercise program in persons with osteoarthritis of the knee. A randomized controlled trial. *J Clin Rheumatol* 1999;5:126-36.
- Penninx BWJH, Messier SP, Rejeski WJ, Williamson JD, DiBari M, Cavazzini C, et al. Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2001;161:2309–16.
- Peterson MG, Kovar-Toledano PA, Otis JC, et al. Effect of a walking program on gait characteristics in patients with osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 1993;6:11-6.
- Petrella RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *J Rheumatol* 2000;27:2215–21.
- Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1245-1253.
- Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994;121:133–40.
- Quilty B, Tucker M, Campbell R, Dieppe P. Physiotherapy, including quadriceps exercises and patellar taping, for knee osteoarthritis with predominant patello-femoral joint involvement: randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2003;30:1311–17
- Rejeski WJ, Ettinger WH Jr, Martin K, Morgan T. Treating disability in knee osteoarthritis with exercise therapy: a central role of self-efficacy and pain. *Arthritis Care Res.* 1998;11:94 –101
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544e8.

- Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F, et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee the MOVE consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:67e73.
- Rodgers JA, Garvin KL, Walker CW, et al. Preoperative physical therapy in primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1998;13: 414–421.
- Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, et al. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:1421–1427
- Sallı A, Uğurlu H, Emlık D. Diz osteoartritinde konsantrik, kombine konsantrik-eksantrik ve izometrik egzersizlerin semptomlar ve fonksiyonel kapasite üzerine etkinliğinin karşılaştırılması. *Turk J Phys Med Rehab* 2006;52:61-7
- Schilke JM, Johnson GO, Housh TJ, O'Dell JR. Effects of muscle strength training on the functional status of patients with osteoarthritis of the knee joint. *Nurs Res*. 1996;45:68–72
- Silva LE, Valim V, Pessanha AP, et al. Hydrotherapy versus conventional land-based exercise for the management of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *Phys Ther*. Jan 2008;88(1):12-21.
- Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K. Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip. *Clin J Pain* 2004;20: 179e85.
- Tak E, Staats P, Van Hespın A, et al. The effects of an exercise program for older adults with osteoarthritis of the hip. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(6):1106–13.
- Talbot LA, Gaines JM, Ling SM, Metter EJ. A home-based protocol of electrical muscle stimulation for quadriceps muscle strength in older adults with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003;30:1571-8.
- Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home-based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *Br Med J* 2002;325:752–5.
- Topp R, Woolley S, Hornyak J Jr, et al. The effect of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83: 1187–1195
- Uthman OA, Van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014;48:1579
- Veenhof C, Koke AJA, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JWJ, Tulder MW van, et al. Effectiveness of behavioral graded activity in patients with osteoarthritis of the hip and/or knee: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):925-34.
- Veenhof C, Ende CH van den, Dekker J, Köke AJ, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Which patients with osteoarthritis of hip and/or knee benefit most from behavioral graded activity? *Int J Behav Med*. 2007;14(2):86-91.
- Wang TJ, Belza B, Thompson FE, Whitney JD, Bennett K. Effects of aquatic exercise on flexibility, strength and aerobic fitness in adults with osteoarthritis of the hip or knee. *J Adv Nurs*. 2006;57(2):141-52
- Wang TJ, Lee SC, Liang SY, Tung HH, Wu SF, Lin YP. Comparing the efficacy of aquatic exercises and land-based exercises for patients with knee osteoarthritis. *J Clin Nurs*. Sep 2011;20(17-18):2609-2622.
- Wyatt FB, Milam S, Manske RC, Deere R. The effects of aquatic and traditional exercise programs on persons with knee osteoarthritis. *J Strength Cond Res* 2001;15:337–40.
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part i: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. Sep 2007;15(9):981-1000
- Richtlijn Artrose Cesar oefentherapeuten: <http://www.vvocm.nl/Portals/1/Documents/Beroep/RichtlijnenCesar/Richtlijn%20artrose.pdf>

9.6. Overzicht lopende studies

Protocol (titel, auteur, registratienr en datum)	Population	Intervention	Control	Outcomes	Follow-up assessments
Hip OA					
Jensen C. Effect of Exercise as Non-surgical Treatments on Time to Total Hip Replacement Surgery (HipSPORT)* NCT01697241, 21-09-2012 Results expected: not reported, estimated study completion date: September 2016	Hip OA, indication for THR, 40 years and older.	Neuromuscular exercise training and intensive resistance training, 1 time per week each training for 12 weeks. Education: 3 sessions of 90 minutes	Education: 3 sessions of 90 minutes	<ul style="list-style-type: none"> • Time to Total Hip Replacement • HOOS (all subscales) • Physical activity level • Global perceived effect (responders) • Exercise pain • EQ-5D 	Baseline, 3 and 12 months
Kemp JL. A pilot randomized clinical trial of physiotherapy intervention in early hip osteoarthritis. ** ACTRN12614000426684, 17-04-2014 Results expected: not reported, trial data reported as complete and first results in congress abstract available***	Early onset Hip OA at arthroscopy, 18-50 years old.	Physiotherapy intervention (stretching, strengthening, manual therapy) , 8 sessions over 3 months. Home exercises 4 times per week. Education.	Education.	<ul style="list-style-type: none"> • HOOS (all subscales) • Perceived global change score • iHOT-33 (quality of life) 	Baseline, 12 weeks
Knee OA					
Clausen B. The effect on knee-joint loads of analgesic use compared with exercise in patients with knee osteoarthritis – An RCT (the EXERPHARMA trial). NCT01638962, 03-08-2012 Results expected: not reported, study reported as complete in July 2016	Knee OA (ACR), 40-70 years old.	1 hour of supervised neuromuscular exercise 2 times a week for 8 weeks.	Instruction on analgesic use for pain relief (acetaminophen and NSAIDs)	<ul style="list-style-type: none"> • KOOS 	Baseline, 8 weeks
Vincent KR. Resistance Exercise and Knee Osteoarthritis Pain, Functional Impairment and Cartilage Turnover. NCT01245283, 05-11-2010 Results expected: not reported, trial data reported as complete and first results in congress abstract available****	Knee OA, 60-85 years old.	<ul style="list-style-type: none"> • Concentric focused resistance exercise 2 times a week for 4 months. • Eccentric focused resistance exercise 2 times a week for 4 months. 	Wait-list: normal activities and clinical care.	<ul style="list-style-type: none"> • NRS pain • WOMAC 	Baseline, 4 months
Øiestad BE. Efficacy of Exercise on Physical Function and Cartilage Health in Patients With Knee Osteoarthritis. NCT01682980, 07-09-2012	Knee OA (ACR), 35-70 years old.	<ul style="list-style-type: none"> • Strength training 2-3 times a week for 12 weeks • Aerobic exercise 2-3 	No intervention.	<ul style="list-style-type: none"> • KOOS (all subscales) • Total Knee Replacement 	Baseline, 1 year, 5 year

Protocol (titel, auteur, registratienr en datum)	Population	Intervention	Control	Outcomes	Follow-up assessments
Results expected: not reported, expected study completion date December 2025		times a week for 12 weeks.			
Kolisek FR. Energy Dispersive Bracing for Conservative Treatment of Knee Osteoarthritis. NCT02388646, 04-03-2015 Results expected: not reported, expected study completion December 2016	Knee pain, 21-80 years old.	<ul style="list-style-type: none"> Exercise only, home-exercises for strengthening quadriceps Bracing and exercises, home-exercises and wearing a brace during activities. 	Brace only, wearing a brace during activities.	<ul style="list-style-type: none"> VAS (pain) 	Baseline, 3 months
Abreu D. Effect of low-level laser and exercise improving balance and functionality in people with knee osteoarthritis . RBR-7s6ymc, 28-07-2015 Results expected: not reported, expected date of last enrollment December 2016	Knee OA, 40-70 years old. (also including study groups without knee OA, not mentioned here)	Supervised exercises 2 times a week for 2 months. Strengthening, aerobic and stretching exercises.	No treatment	<ul style="list-style-type: none"> WOMAC pain 	Baseline, 2 months
Campbell P. Telephone-delivered support and advice for people with symptomatic knee osteoarthritis: Telecare Study. ACTRN12616000054415, 20-01-2016 Results expected: not reported, date of first enrolment March 2016	Knee OA, 45 years or older.	Verbal exercise counseling and support from physiotherapist over the phone. 5-10 calls of 20 minutes over 6 months. Tailored strengthening program and education.	Education	<ul style="list-style-type: none"> NRS pain WOMAC Global change in pain and physical function Global overall improvement AQol-8D (quality of life) 	Baseline, 6 months, 12 months
Kongkamol C. Effects of Progressive Resistance, Non-Weight Bearing Exercise Program and Participatory Ergonomic Self-Care Management on Muscle Strength and Functional ability of Aged Para Rubber Tappers with Knee Osteoarthritis. TCTR20160219001, 16-02-2016 Results expected: not reported, study reported as complete in February 2016	Para-rubber farmers with knee OA, 60 years and older.	<ul style="list-style-type: none"> Progressive resistance exercise Non weight-bearing exercise 	No intervention, standard treatment.	<ul style="list-style-type: none"> WOMAC 	Baseline, 4 weeks, 8 weeks

*Study Protocol: Jensen C, Roos EW, Kjaersgaard-Andersen P, Overgaard S. The effect of education and supervised exercise vs. education alone on the time to total hip replacement in patients with severe hip osteoarthritis. A randomized clinical trial protocol. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:21.

**Study protocol: Kemp JL, Moore K, Fransen M, Russell T, Crossley KM. A Phase II trial for the efficacy of physiotherapy intervention for early-onset hip osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* (2015) 16:26.

***Congress abstract: Moore K, Crossley KM, Fransen M, Russell T, Kemp JL. A feasibility trial for the efficacy of physiotherapy intervention for early-onset hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 23 (2015); A371-A372

***Congress abstract: Vincent KR, Montero C, Vincent HK. Progressive enhanced eccentric or concentric resistance exercise training for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2013; 21; S275-276.

9.7. Overzicht geexcludeerde studies

Assessment: click on a cell and type or choose from the dropdown menu:

i = inclusion

Reasons for exclusion (hierarchical order)

1 = **not** a randomised study

2 = patients ≤ 18 years old or **no** clinical or radiological osteoarthritis of the hip or knee

3 = exercise therapy is **not** in an active format or **not** supervised by a physical therapist or **not** evaluated as stand alone

4 = Control group is **not** usual care or no treatment (e.g. waiting list) or a non-active intervention (e.g. medication)

5 = Outcome is **not** self-reported physical function, pain, joint stiffness, delay of surgery, medication or adverse events

6 = **no** full text available

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Aaboe, J; et al.	2014	The effect of quadriceps-strengthening exercise on quadriceps and knee biomechanics during walking in adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial	6, congress report
Abbott, JH; et al.	2014	Exercise therapy and/or manual therapy for hip or knee osteoarthritis: 2-year follow-up of a randomized controlled trial	6, congress report
Abbott, JH; et al.	2014	Exercise therapy, manual therapy, or both, for management of osteoarthritis of the hip or knee: 2-year follow-up of a randomized clinical trial	6, congress report
Abbott, JH; et al.	2015	The Incremental Effects of Manual Therapy or Booster Sessions in Addition to Exercise Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial	6, congress report
Abbott, JH; et al.	2015	Do manual therapy or booster sessions in addition to exercise therapy for knee osteoarthritis provide additional benefits? a randomized clinical trial	6, congress report
Abou-Raya, S; et al.	2013	Effects of physical activity on inflammation, skeletal muscle strength/function (sarcopenia) and fat infiltration (sarcopenic obesity) in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial	6, congress report
Ahn, YH	2015	Effects of a community-based multifaceted intervention for korean people with osteoarthritis	6, congress report
Akbaba, YA; et al.	2016	Intensive supervision of rehabilitation programme improves balance and functionality in the short term after bilateral total knee arthroplasty	2
Al-Johani, AH; et al.	2014	Comparative study of hamstring and quadriceps strengthening treatments in the management of knee osteoarthritis	1
Alkatan, M; et al.	2016	Improved function and reduced pain after swimming and cycling training in patients with osteoarthritis	4
Allen, KD; et al.	2014	Randomized clinical trial of group Vs. Individual physical therapy for knee osteoarthritis	6, congress report

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Allen, KD; et al.	2016	Group Versus Individual Physical Therapy for Veterans With Knee Osteoarthritis: Randomized Clinical Trial	6, congress report
Allen, KD; et al.	2013	Group physical therapy for veterans with knee osteoarthritis: Study design and methodology	6, protocol
Allen, KD; et al.	2014	Randomized clinical trial of a patient and provider intervention for managing osteoarthritis in veterans	6, congress report
Allen, KD; et al.	2016	A combined patient and provider intervention for management of osteoarthritis in veterans	3
Anadkat, H; et al.	2015	Effectiveness of retro walking treadmill training on pain and disability in knee osteoarthritis: A randomized controlled trail	4
Armagan, O; et al.	2015	Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis	3
Aslan, UB; et al.	2016	Effectiveness of supervised resistive exercise and homebased exercise training on lower limb muscle strength in patients with knee osteoarthritis: A long-term comparative study	6, congress report
Assis, L; et al.	2015	Musculoskeletal Atrophy in an Experimental Model of Knee Osteoarthritis The Effects of Exercise Training and Low-Level Laser Therapy	2
Assis, L; et al.	2016	Aerobic exercise training and low-level laser therapy modulate inflammatory response and degenerative process in an experimental model of knee osteoarthritis in rats	2
Babaei-Ghazani, A; Sadat, BE	2014	Efficacy of action potential simulation (APS) and interferential therapy (IFT) in the treatment of knee osteoarthritis	6, congress report
Barduzzi, GO; et al.	2013	Functional capacity of elderly with osteoarthritis who undergone to aquatic and land physical therapy	5
Beavers, DP; et al.	2014	The independent and combined effects of intensive weight loss and exercise training on bone mineral density in overweight and obese older adults with osteoarthritis	5
Beckwée, D; et al.	2015	Exercise in knee osteoarthritis - preliminary findings: Exercise-induced pain and health status differs between drop-outs and retainers	4
Bennell, K	2013	Physiotherapy management of hip osteoarthritis	1
Bennell, K; et al.	2013	Physiotherapist-delivered exercise and pain coping skills training is more effective than either intervention alone in knee osteoarthritis	6, congress report
Bennell, K; et al.	2016	Telephone coaching to enhance a physiotherapistprescribed home-based physical activity program for knee osteoarthritis: A randomised clinical trial	6, congress report
Bennell, K; et al.	2013	Type of exercise and presence of varus thrust influences pain outcomes in people with medial knee osteoarthritis	6, congress report
Bennell, K; et al.	2013	Comparison of neuromuscular and quadriceps strengthening exercise in people with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: Randomised controlled trial	6, congress report
Bennell, KL; et al.	2014	Physiotherapist-delivered exercise and pain coping skills training is more effective than either intervention alone in knee osteoarthritis	6, congress report
Bennell, KL; et al.	2016	Telephone coaching to enhance a home-based physical activity program for knee osteoarthritis: A randomised clinical trial	6, congress report

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Bennell, KL; et al.	2015	Influence of biomechanical characteristics on pain and function outcomes from exercise in medial knee osteoarthritis and varus malalignment: Exploratory analyses from a randomized controlled trial	4
Bennell, KL; et al.	2014	Physical therapy for hip osteoarthritis: Randomised, placebo-controlled trial	6, congress report
Bennell, KL; et al.	2014	Effect of physical therapy on pain and function in patients with hip osteoarthritis: A randomized clinical trial	3
Bennell, KL; et al.	2014	Effects of two physiotherapy booster sessions on outcomes with home exercise in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial	6, congress report
Bennell, KL; et al.	2014	Neuromuscular versus quadriceps strengthening exercise in patients with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: A randomized controlled trial	4
Bennell, KL; et al.	2015	Effects of Adding an Internet-Based Pain Coping Skills Training Protocol to a Standardized Education and Exercise Program for People With Persistent Hip Pain (HOPE Trial): Randomized Controlled Trial Protocol	4
Bieler, T; et al.	2014	Supervised strength training, NORDIC walking or unsupervised home based exercise in older people with hip osteoarthritis? A randomized trial	6, congress report
Bighea, AC; et al.	2013	The effectiveness of combined exercises and therapeutic ultrasound to patients with knee osteoarthritis	6, congress report
Bokaeian, HR; et al.	2016	The effect of adding whole body vibration training to strengthening training in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized clinical trial	4
Bossen, D; et al.	2015	The association between psychological factors and physical activity levels in patients with knee and hip osteoarthritis	6, congress report
Bryk, FF; et al.	2016	Exercises with partial vascular occlusion in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial	4
Buchanan, DT; et al.	2015	The feasibility and efficacy of a shared yoga intervention for sleep disturbance in older adults with osteoarthritis	6, congress report
Çakir, T; et al.	2016	Isokinetic exercise improves concentric knee flexion torque better than isometric exercise in patients with advanced osteoarthritis	4
Carmona-Terés, V; et al.	2015	Effectiveness and cost-effectiveness of a health coaching intervention to improve the lifestyle of patients with knee osteoarthritis: Cluster randomized clinical trial	6, congress report
Chan-Woo, N; et al.	2014	The Influence of Exercise on an Unstable Surface on the Physical Function and Muscle Strength of Patients with Osteoarthritis of the Knee	4
Chan-Woo, N; et al.	2013	Effects of the MWM Technique Accompanied by Trunk Stabilization Exercises on Pain and Physical Dysfunctions Caused by Degenerative Osteoarthritis	1
Cheung, CK; et al.	2016	Is yoga better than aerobic/strengthening exercises for managing knee osteoarthritis in older adults?	6, congress report
Cho, Y; et al.	2015	Effect of proprioceptive training on foot posture, lower limb alignment, and knee adduction moment in patients with degenerative knee osteoarthritis: a randomized controlled trial	5
Choi, YL; et al.	2015	Effects of isometric exercise using biofeedback on maximum voluntary isometric contraction, pain, and muscle thickness in patients with knee osteoarthritis	3

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Clarke, SP; et al.	2016	Evaluation of a group acceptance commitment therapy intervention for people with knee or hip osteoarthritis: a pilot randomized controlled trial	3
Clausen, B; et al.	2014	The effect on knee-joint load of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise in patients with knee osteoarthritis: Study protocol for a randomized, single-blind, controlled trial (the EXERPHARMA trial)	6, protocol
Crossley, KM; et al.	2015	Exercise, education, manual-therapy and taping compared to education for patellofemoral osteoarthritis: A blinded, randomised clinical trial	3
Crossley, KM; et al.	2014	Targeted physiotherapy treatment for patellofemoral osteoarthritis: A randomised clinical trial	6, congress report
Daşkapan, A; et al.	2013	Comparison of mini-squats and straight leg raises in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial	4
De Rooij, M; et al.	2016	Effectiveness of tailored exercise therapy in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: A randomized controlled trial	6, congress report
Desmeules, F; et al.	2013	Prehabilitation Improves Physical Function of Individuals with Severe Disability from Hip or Knee Osteoarthritis	1
Deyle, GD; et al.	2016	Correction: A multicenter randomised, 1-year comparative effectiveness, parallel-group trial protocol of a physical therapy approach compared to corticosteroid injection on pain and function related to knee osteoarthritis (PTA Trial) (BMJ Open (2016) 6 (e010528))	6, congress report
Deyle, GD; et al.	2016	A multicentre randomised, 1-year comparative effectiveness, parallel-group trial protocol of a physical therapy approach compared to corticosteroid injections	6, congress report
Dobson, F; et al.	2014	Internet-mediated physiotherapy and pain coping skills training for people with persistent knee pain (IMPACT - Knee pain): A randomised controlled trial protocol	6, protocol
Durmus, D; et al.	2013	Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: Preliminary results of randomized controlled clinical trial	3
Dwyer, L; et al.	2015	Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: Assessor-blind randomized pilot trial	4
Eftekharsadat, B; et al.	2015	Efficacy of action potential simulation and interferential therapy in the rehabilitation of patients with knee osteoarthritis	3
Eitzen, I; et al.	2015	No effects of a 12-week supervised exercise therapy program on gait in patients with mild to moderate osteoarthritis: A secondary analysis of a randomized trial	5
Elboim-Gabyzon, M; et al.	2013	Does neuromuscular electrical stimulation enhance the effectiveness of an exercise programme in subjects with knee osteoarthritis? A randomized controlled trial	3
Fazaa, A; et al.	2014	Comparison of the clinical effectiveness of thermal cure and rehabilitation in knee osteoarthritis. A randomized therapeutic trial	4
Fernandes, L; et al.	2015	Supervised neuromuscular exercise prior to hip or knee replacement: Cost-utility analysis alongside a randomised controlled trial	6, congress report

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Ferreira De Meneses, SR; et al.	2015	Effect of low-level laser therapy (904 nm) and static stretching in patients with knee osteoarthritis: A protocol of randomised controlled trial	3
Fisken, AL; et al.	2015	Comparative Effects of 2 Aqua Exercise Programs on Physical Function, Balance, and Perceived Quality of Life in Older Adults With Osteoarthritis	4
Fitzgerald, GK; et al.	2014	Exercise, manual therapy, and use of booster sessions in physical therapy for knee OA: A multi-center randomized clinical trial	6, congress report
Fitzgerald, GK; et al.	2016	Exercise, Manual Therapy, and Use of Booster Sessions in Physical Therapy for Knee Osteoarthritis: A Multi-Center, Factorial Randomized Clinical Trial	4
Fleng Sandal, L; et al.	2016	No difference in muscle strength and functional performance in middle-aged individuals with knee or hip pain undergoing 8 weeks of neuromuscular exercise therapy or resistance training	6, congress report
Focht, BC; et al.	2014	Group-mediated physical activity promotion and mobility in sedentary patients with knee osteoarthritis: results from the IMPACT-pilot trial	4
Focht, BC; et al.	2014	The Individualized Diet and Exercise Adherence Pilot Trial (IDEA-P) in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy: study protocol for a randomized controlled trial	2
Foster, N; et al.	2015	Improving the effectiveness of exercise therapy for older adults with knee osteoarthritis: A pragmatic randomised controlled trial (the beep trial)	6, congress report
Foster, NE; et al.	2016	Improving the effectiveness of exercise therapy for older adults with knee pain: A pragmatic randomised controlled trial (the beep trial)	6, congress report
Fukumoto, Y; et al.	2014	Effects of high-velocity resistance training on muscle function, muscle properties, and physical performance in individuals with hip osteoarthritis: a randomized controlled trial	4
Gallego-Ariza, B; et al.	2013	Impact of a supervised muscular training on perceived quality of sleep and health in a population with knee osteoarthritis	6, congress report
Gamache, T; et al.	2014	Education effects on outcome expectations for exercise in adults with knee osteoarthritis	6, congress report
Gondhalekar, GA; Deo, MV	2013	Retrowalking as an adjunct to conventional treatment versus conventional treatment alone on pain and disability in patients with acute exacerbation of chronic knee osteoarthritis: A randomized clinical trial	4
Guerreiro, JPF; et al.	2014	Effect of Watergym in Knee Osteoarthritis	1
Guerrero, Y; et al.	2015	Train High Eat Low for Osteoarthritis study (THE LO study): protocol for a randomized controlled trial	6, protocol
Gyulai, F; et al.	2015	BEMER therapy combined with physiotherapy in patients with musculoskeletal diseases: A randomised, controlled double blind follow-up pilot study	3
Hart, L	2014	The contributions of diet and exercise to improving knee osteoarthritis in overweight adults	6, congress report
Heggannavar, A; Gupta, R	2015	Quantitative effects of proprioceptive exercises and mulligan's MWM in subjects with osteoarthritis of knee-a randomized clinical trail	6, congress report
Henriksen, M; et al.	2014	Structural changes in the knee during weight loss maintenance after a significant weight loss in obese patients with osteoarthritis: A report of secondary outcome analyses from a randomized controlled trial	5
Henriksen, M; et al.	2015	Evaluation of the benefit of corticosteroid injection before exercise therapy in patients with	3

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
		Osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial	
Henriksen, M; et al.	2014	The effects of exercise therapy on knee joint biomechanics during walking in patients with knee osteoarthritis: Secondary outcome analyses from a randomized controlled trial	6, congress report
Henriksen, M; et al.	2013	Exercise therapy reduces pain sensitivity in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial	6, congress report
Holsgaard-Larsen, A; et al.	2016	The effect on knee-joint load of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise in patients with early knee osteoarthritis: A randomized, single-blind, controlled trial	6, congress report
Huber, EO; et al.	2013	Effect of pre-operative neuromuscular training on functional outcome after total knee replacement: A randomized-controlled trial	6, protocol
Hunt, MA; et al.	2013	A physiotherapist-delivered, combined exercise and pain coping skills training intervention for individuals with knee osteoarthritis: A pilot study	6, congress report
Hunt, MA; et al.	2013	Relationships amongst osteoarthritis biomarkers, dynamic knee joint load, and exercise: Results from a randomized controlled pilot study	1
Hunter, DJ; et al.	2015	The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes	5
Ip, D	2015	Does addition of low-level laser therapy (LLLT) in conservative care of knee arthritis successfully postpone the need for joint replacement?	3
Ip, D; Fu, NY	2015	Can combined use of low-level lasers and hyaluronic acid injections prolong the longevity of degenerative knee joints?	3
Jegu, AG; et al.	2014	Effect of eccentric isokinetic strengthening in the rehabilitation of patients with knee osteoarthritis: Isogo, a randomized trial	4
Jensen, C; et al.	2013	The effect of education and supervised exercise vs. Education alone on the time to total hip replacement in patients with severe hip osteoarthritis. A randomized clinical trial protocol	6, protocol
Jensen, C; et al.	2015	The use of the Gait Deviation Index for the evaluation of participants following total hip arthroplasty: An explorative randomized trial	2
Jigami, H; et al.	2013	Effects of Nordic walking in the community dwelling subjects with hip osteoarthritis	6, congress report
Jimenez, SC; et al.	2014	[Effects of education and strength training on functional tests among older people with osteoarthritis]	4
Ju, SB; et al.	2015	Effects of proprioceptive circuit exercise on knee joint pain and muscle function in patients with knee osteoarthritis	1
Kachanathu, SJ; et al.	2014	Efficacy of Neuromuscular Electrical Stimulation on Quadriceps Femoris Muscle in Patients with Knee Osteoarthritis	4
Kamada, M; et al.	2015	Community-wide promotion of physical activity in middle-aged and older Japanese: a 3-year evaluation of a cluster randomized trial	2
Karihtala, T; et al.	2015	Effects of preoperative group-based aquatic training on health related quality of life in persons with late stage knee osteoarthritis	6, congress report
Katz, JN; et al.	2013	Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis	4

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Kaya Mutlu, E; et al.	2015	Comparison of two different mobilization techniques in the management of osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial	6, congress report
Kemp, JL; et al.	2015	A phase II trial for the efficacy of physiotherapy intervention for early-onset hip osteoarthritis: Study protocol for a randomised controlled trial	3
Kennedy, M	2014	A pilot randomized control trial of aerobic cycling before total knee arthroplasty	6, congress report
Kheshie, AR; et al.	2014	High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial	3
Kilinc, S; et al.	2013	Comparison of the effectiveness of isometric and isokinetic exercise in patients with osteoarthritis of knee	6, congress report
Kim, H; et al.	2013	Effectiveness of exercise with or without thermal therapy for community-dwelling elderly Japanese women with non-specific knee pain: A randomized controlled trial	2
Kloek, CJ; et al.	2014	Effectiveness and cost-effectiveness of a blended exercise intervention for patients with hip and/or knee osteoarthritis: Study protocol of a randomized controlled trial	4
Klokker, L; et al.	2014	Pain in activity evaluation (PACE) in knee osteoarthritis-responsiveness and concurrent validity of tentative measures in a randomized controlled exercise study	6, congress report
Knoop, J; et al.	2013	Knee joint stabilization therapy in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial	4
Kobsar, D; et al.	2015	Gait Biomechanics and Patient-Reported Function as Predictors of Response to a Hip Strengthening Exercise Intervention in Patients with Knee Osteoarthritis	1
Kocic, M; et al.	2013	Physical therapy modalities in treatment of patients with knee osteoarthritis and varicose veins	6, congress report
Kou, U; et al.	2013	Long-term effects of video-based home exercise on clinical and radiographic outcomes in subject with knee osteoarthritis: A two-year randomized controlled trial	6, congress report
Kovacs, C; et al.	2016	Effects of sulfur bath on hip osteoarthritis: a randomized, controlled, single-blind, follow-up trial: a pilot study	3
Krauss, I; et al.	2016	Effectiveness and efficiency of an 11-week exercise intervention for patients with hip or knee osteoarthritis: a protocol for a controlled study in the context of health services research	6, protocol
Kumar, S; et al.	2013	Proprioceptive training as an adjunct in osteoarthritis of knee	4
Landsmeer, MLA; et al.	2016	Reducing progression of knee OA features assessed by MRI in overweight and obese women: Secondary outcomes of a preventive RCT	3
Laufer, Y; et al.	2014	The effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation in subjects with knee osteoarthritis: A 3-month follow-up study	4
Li, Y; et al.	2015	The effects of resistance exercise in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis	1
Lizis, P	2013	Effect of spa physiotherapy on the range of motion and muscle strength in women with gonarthrosis	1
Lun, V; et al.	2015	Efficacy of hip strengthening exercises compared with leg strengthening exercises on knee pain,	4

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
		function, and quality of life in patients with knee osteoarthritis	
Malas, FT; et al.	2013	Effects of different strength training on muscle architecture: Clinical and ultrasonographic evaluation in knee osteoarthritis	4
Marcu, RI; et al.	2013	Role of physical exercise in patients with hip osteoarthritis	6, congress report
Mat, S; et al.	2016	Effect of the Otago exercises on postural balance and fear of falling among older fallers with knee osteoarthritis	6, congress report
Matei, D; et al.	2014	The place of kinetotherapy in rehabilitation program of knee osteoarthritis patients	6, congress report
Matei, D; et al.	2014	Effectiveness of kinetotherapy in patients with osteoarthritis of hip	6, congress report
Meneses, SF; et al.	2015	Effect of low-level laser therapy (904nm) and static stretching exercises in patients with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial	6, congress report
Messier, SP; et al.	2016	Does long-term intensive diet and exercise reduce the biomechanical burden in overweight and obese adults with knee osteoarthritis? the intensive diet and exercise for arthritis (idea) trial	6, congress report
Messier, SP; et al.	2013	Strength training for arthritis trial (START): Design and rationale	6, protocol
Miyagawa, H; et al.	2016	One-year results of voluntary-based supervised exercise or treatment at orthopedic clinic for radiographic severe knee osteoarthritis	1
Moore, K; et al.	2015	A feasibility trial for the efficacy of physiotherapy intervention for early-onset hip osteoarthritis	6, congress report
Murat, S; et al.	2013	Effectiveness of different frequencies of physical therapy practices in knee osteoarthritis	6, congress report
Nekouei, P; et al.	2015	The effects of aquatic exercise and joint supplements on pain and function of women with knee osteoarthritis	6, congress report
Ochiai, S; et al.	2014	Effectiveness of thermotherapy using a heat and steam generating sheet for cartilage in knee osteoarthritis	5
Odole, AC; Ojo, OD	2013	A Telephone-based Physiotherapy Intervention for Patients with Osteoarthritis of the Knee	4
Odole, AC; Ojo, OD	2014	Is telephysiotherapy an option for improved quality of life in patients with osteoarthritis of the knee?	4
O'Hanlon, MS; et al.	2016	A randomised controlled trial to investigate walking 6,000 steps per day on pain and function in knee osteoarthritis progression: The walkout study	6, congress report
Oosting, E; et al.	2015	Feasibility of an intensive therapeutic exercise program for frail elderly prior to total hip arthroplasty: Two randomized pilot studies	6, congress report
Palo, N; et al.	2015	Effects of Osteoarthritis on Quality of life in Elderly Population of Bhubaneswar, India: A Prospective Multicenter Screening and Therapeutic Study of 2854 Patients	4
Park, SH; Hwangbo, G	2015	Effects of combined application of progressive resistance training and Russian electrical stimulation on quadriceps femoris muscle strength in elderly women with knee osteoarthritis	4
Parsons, G; et al.	2013	A randomised controlled trial to evaluate the efficacy of a health maintenance clinic intervention for patients undergoing elective primary total hip and knee replacement surgery	3

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Patru, S; et al.	2014	A randomized controlled trial comparing hydrotherapy and conventional physiotherapy to patients with hip osteoarthritis (HOA)	6, congress report
Peter, WF; et al.	2013	The effect of an interactive workshop on the adherence with the dutch physical therapy practice guideline for hip and knee osteoarthritis: A randomised controlled trial	6, congress report
Peungsuwan, P; et al.	2014	The Effectiveness of Thai Exercise with Traditional Massage on the Pain, Walking Ability and QOL of Older People with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial in the Community	4
Pinto, D; et al.	2013	Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee. 2: Economic evaluation alongside a randomized controlled trial	5
Pogacnik Murillo, AL; et al.	2015	Impact of diet and/or exercise intervention on infrapatellar fat pad morphology-data from the intensive diet and exercise for arthritis (IDEA) trial	6, congress report
Rahela, MI; et al.	2013	Efficacy of physical exercise in patients with knee osteoarthritis	6, congress report
Razumov, AN; et al.	2015	[The long-term results of the application of the combined rehabilitative treatment in the patients presenting with knee osteoarthritis]	6, congress report
Roper, JA; et al.	2013	Acute aquatic treadmill exercise improves gait and pain in people with knee osteoarthritis	1
Runhaar, J; et al.	2015	Prevention of Knee Osteoarthritis in Overweight Females: The First Preventive Randomized Controlled Trial in Osteoarthritis	2
Saccomanno, MF; et al.	2016	Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis	4
Saw, MM; et al.	2015	The effects of a six-week physiotherapist-led exercise and education intervention in patients with osteoarthritis, awaiting an arthroplasty in South Africa	6, congress report
Schencking, M; et al.	2013	A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis: A pilot trial	4
Shimura, Y; et al.	2015	The exercise therapy decreases the serum interleukin-6 levels in patients with knee OA	6, congress report
Silvis, M; et al.	2013	Comparison of the underwater treadmill, land-based treadmill, and exercise cycle on patient reported symptoms of knee osteoarthritis	6, congress report
Singh, S; et al.	2016	Effectiveness of hip abductor strengthening on health status, strength, endurance and six minute walk test in participants with medial compartment symptomatic knee osteoarthritis	4
Slawson, D	2014	Physical therapy no better than sham therapy for hip osteoarthritis	6, congress report
Sorour, AS; et al.	2014	Effectiveness of acupressure versus isometric exercise on pain, stiffness, and physical function in knee osteoarthritis female patients	1
Stan, G; et al.	2015	Cost Effectiveness Analysis of Knee Osteoarthritis Treatment	1
Steurer, J	2014	Physiotherapy in hip osteoarthritis, compared to placebo therapy, is ineffective	6, congress report
Stukstette, MJ; et al.	2014	In patients with hand osteoarthritis there is no evidence that a booster session after multidisciplinary treatment is effective; results of a randomised controlled trial	6, congress report

<i>First author</i>	<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Reden exclusie</i>
Svege, I; et al.	2016	Long-Term Effect of Exercise Therapy and Patient Education on Impairments and Activity Limitations in People With Hip Osteoarthritis: Secondary Outcome Analysis of a Randomized Clinical Trial	5
Svege, IC; et al.	2013	Physical performance and clinical outcomes after exercise therapy and patient education in patients with hip osteoarthritis. long term follow-up of a randomized controlled trial	6, congress report
Tan, SS; et al.	2016	Cost-utility of exercise therapy in patients with hip osteoarthritis in primary care	5
Teirlinck, C; et al.	2014	Effectiveness of exercise therapy added to general practitioners' care versus general practitioners' care alone in patients with hip osteoarthritis	6, protocol
Thijssen, D; et al.	2015	Aqua-cycling, a supporting power; preliminary results	6, congress report
Uijen, AA	2014	Hip osteoarthritis: Sham treatment is equal to physical therapy	1
Valtonen, A; et al.	2015	Effects of preoperative aquatic resistance training on knee pain, mobility limitation and muscle impairments in people with late-stage knee osteoarthritis	6, congress report
Vincent, KR; et al.	2013	Progressive enhanced eccentric or concentric resistance exercise training for knee osteoarthritis	6, congress report
Waller, B; et al.	2016	High intensity aquatic exercise or daily physical activity for maintaining fat mass and walking ability for postmenopausal women with knee osteoarthritis?	6, protocol
Wang, C; et al.	2015	Comparative effectiveness of Tai Chi versus physical therapy in treating knee osteoarthritis: A randomized, single-blind trial	6, congress report
Wang, P; et al.	2015	Effects of Whole Body Vibration Exercise associated with Quadriceps Resistance Exercise on functioning and quality of life in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial	4
White, DM; et al.	2014	Physical Therapy and Hip Osteoarthritis	6, congress report
Williams, QI; et al.	2015	Physical therapy vs. Internet-based exercise training (PATH-IN) for patients with knee osteoarthritis: Study protocol of a randomized controlled trial	4
Zaimi Petrela, E; et al.	2013	NSAI and effectiveness of physiotherapy in the treatment of gonarthrosis	6, congress report
Zhang, SL; et al.	2013	Effects of exercise therapy on knee joint function and synovial fluid cytokine levels in patients with knee osteoarthritis	1



Standpunt gesuperviseerde oefentherapie bij reumatoïde artritis

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Datum 6 maart 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2016080714

Contactpersoon

Afdeling Pakket

Auteurs

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	Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk—9
2.1.1	Werkwijze—9
2.1.2	Proces—9
3	Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11
3.1	Achtergrondinformatie aandoening—11
3.1.1	(Patho)fysiologie—11
3.1.2	Risicofactoren—11
3.1.3	Beloop—11
3.1.4	Prevalentie en incidentie—12
3.1.5	Ziektelast—12
3.1.6	Diagnostiek—13
3.1.7	Classificatiecriteria—14
3.1.8	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—15
3.1.9	Doel van oefentherapie—16
3.2	Overzicht richtlijnen, standpunten verzekeraars en lopende studies—16
3.2.1	Richtlijnen—16
3.2.2	Oefentherapie in richtlijnen—17
3.2.3	Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties—18
3.2.4	Lopende klinische studies—18
3.3	Beoordelingsstappen—18
3.4	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—18
3.4.1	Scoping PICOT—19
3.4.2	Vraagstelling—19
3.4.3	Patiëntenpopulatie—19
3.4.4	Interventie—19
3.4.5	Comparator—19
3.4.6	Uitkomstmaten—19
3.4.7	Meetinstrumenten—20
3.4.7.1	Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—21
3.4.8	Minimaal vereiste follow-up periode—21
3.4.9	Passend onderzoeksprofiel—22
3.5	Opzet en resultaten systematische review door Panaxea—22
3.5.1	Inleiding—22
3.5.2	Zoekstrategie—22
3.5.3	Selectiecriteria—22
3.6	Resultaten systematische review Panaxea rapport—23
3.6.1	Resultaten literatuursearch—23
3.6.2	Kenmerken van geïncludeerde studies—23
3.6.3	Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs—24
3.6.3.1	Risk of bias—24
3.6.4	Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten—24

- 3.6.4.1 Responders—24
- 3.6.4.2 Fysiek functioneren—24
- 3.6.4.3 Kwaliteit van leven—26
- 3.6.4.4 Uitkomsten in quasi-RCTs op cruciale uitkomstmaten—28
- 3.6.5 Uitkomsten op belangrijke uitkomstmaten—28
 - 3.6.5.1 Pijn—28
 - 3.6.5.2 Ziekteactiviteit—29
 - 3.6.5.3 Andere belangrijke uitkomstmaten—29
 - 3.6.5.4 Evidence uit andere studies—29
- 3.7 Conclusie Panaxea—30

- 4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand van wetenschap en praktijk'—31**
 - 4.1 Inleiding—31
 - 4.2 Wat hebben we in het verleden gezegd hierover?—31
 - 4.3 Bespreking relevante aspecten—31
 - 4.3.1 Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject—31
 - 4.3.2 Claim van de behandeling—32
 - 4.3.3 Passend onderzoek—33
 - 4.3.4 Gunstige effecten, richting van het effect en effectgrootte—33
 - 4.3.5 Ongunstige effecten—33
 - 4.3.6 De balans van alle overwegingen—34
 - 4.4 Eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk—34

- 5 Beoordelingsproces en standpunt—35**
 - 5.1 Raadpleging partijen—35
 - 5.2 Reacties conceptstandpunt—35
 - 5.3 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—40
 - 5.4 Standpunt Zorginstituut Nederland—40

- 6 Voorwaardelijke toelating tot het pakket—41**
 - 6.1 Bevoegdheid minister—41
 - 6.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—41

Bijlage 1: Resultaten cochrane review 2009—43

Bijlage 2: Overzicht van standpunten verzekeraars—45

Bijlage 3: Systematische review Panaxea

Bijlage 4: Richtlijnenanalyse Panaxea

Bijlage 5: Overzicht lopende studies

Samenvatting

We beantwoorden de vraag of oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij reumatoïde artritis in vergelijking met gebruikelijke zorg voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk. We hebben hiervoor samen met relevante partijen een PICOT vastgesteld. De vraagstelling gaat over volwassen patiënten gediagnosticeerd met RA, waarbij we gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie, advies over bewegen, bewegen zonder supervisie of geen behandeling). Cruciale uitkomstmaten waren responders (percentage personen dat zegt baat te hebben bij oefentherapie), fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Belangrijke uitkomstmaten waren o.a. pijn, ziekteactiviteit, uitstel van operaties, veiligheid en compliance. Vervolgens hebben we een extern onderzoeksbureau een systematische review laten uitvoeren waarbij deze PICOT is gehanteerd. Er is uitgegaan van RCT's. Op basis van deze review en andere relevante overwegingen heeft het Zorginstituut een eindbeoordeling gegeven.

Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Echter, op basis van de gevonden literatuur kunnen we geen antwoord geven op de onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met RA. Er is weinig literatuur gevonden. De geïdentificeerde RCT's waren erg klein van omvang, bevatten veel methodologische beperkingen en hadden een hoog risico op bias. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Beklijfeffecten >6 maanden na het beëindigen van de behandeling is niet onderzocht. Dit alles maakt dat we overall weinig vertrouwen hebben in de gevonden effecten.

Oefentherapie wordt in alle nationale en internationale richtlijnen aanbevolen als behandeling bij RA, maar de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer beperkte evidence. Verder ontbreekt het in de (inter)nationale richtlijnen aan informatie over het moment waarop gesuperviseerde oefentherapie moet worden ingezet, bij welke patiëntengroep met RA dit aangewezen zorg is en waar de behandeling aan moet voldoen (de zogenaamde FITT criteria). Dit brengt het risico met zich mee dat de behandeling zeer gevarieerd wordt ingezet.

Deze beoordeling laat zien dat het onduidelijk is of gesuperviseerde oefentherapie effectieve zorg betreft bij patiënten met RA. Er is goed methodologisch onderzoek van voldoende omvang nodig om dit aan te tonen. In dit onderzoek moet van tevoren worden nagedacht over de RA populatie bij wie deze aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling zo optimaal mogelijk kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van usual care niet kan worden beschouwd als bewezen effectieve behandeling bij reumatoïde artritis. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met reumatoïde artritis voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In de Zorgverzekeringswet (Zvw) is de aanspraak op fysio- en oefentherapie beperkt opgenomen. Na een aanvankelijk onbeperkte vergoeding, heeft sinds medio jaren negentig een aantal pakketbeperkingen plaatsgevonden die vooral vanuit het oogpunt van kostenbeheersing zijn genomen. Zo geldt voor volwassenen dat fysio- en oefentherapie alleen ten laste van de basisverzekering komt, wanneer het gaat om de behandeling van een aandoening die is opgenomen op de zogenoemde chronische lijst (Bijlage 1 Besluit zorgverzekering). Daarbij geldt dat de eerste 20 behandelingen per aandoening niet ten laste van de basisverzekering komen en dat sommige aandoeningen daarnaast qua behandelduur een beperking in (doorloop)tijd kennen. Voor verzekerden tot 18 jaar geldt een ruimere aanspraak.

In het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen van 18 juni 2015 heeft de Vaste Commissie de aandacht van de minister van VWS gevraagd voor het feit dat de huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie kan leiden tot substitutie naar duurdere vormen van zorg (bijvoorbeeld operaties en ziekenhuisopnamen). De commissie heeft de minister gevraagd nader onderzoek te doen naar de perverse prikkels in het pakket die de toepassing van stepped care in de weg staan.

Per brief van 6 november 2015 heeft de minister van VWS ons gevraagd om een brede beschouwing over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysio- en oefentherapie in het Zvw-pakket. Ook heeft de Minister gevraagd om een aantal adviezen over de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie en het (weer) opnemen van de eerste behandelingen fysio- en oefentherapie in de basisverzekering bij enkele specifieke aandoeningen waaronder claudicatio intermittens, artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis.

In dit rapport beantwoorden we de vraag of gesuperviseerde oefentherapie bij reumatoïde artritis voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. We hebben hiervoor een systematische review laten uitvoeren en hebben op basis van dit literatuuronderzoek en andere relevante overwegingen een beoordeling gegeven.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij reumatoïde artritis in vergelijking met usual care voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.1 Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk

2.1.1 *Werkwijze*

Bij het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk gaan wij na of de interventie als effectief kan worden beschouwd.

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015, www.zorginstituutnederland.nl).

2.1.2 *Proces*

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. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

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 assessmentvraagstukken 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 assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan zijn conclusie.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie aandoening

Reumatoïde artritis (hierna genoemd RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte, die voornamelijk gelokaliseerd is in de perifere gewrichten. RA treft vooral de gewrichten van de extremiteiten met een voorkeur voor de meest distale gewrichten: hand, pols, elleboog, voet, enkel en knie. Karakteristiek voor beginnende RA is een symmetrische ontsteking van de gewrichten van handen en/of voeten. Hierdoor zijn de gewrichten gezwollen, pijnlijk en stijf. Daarnaast zijn vaak de structuren rond de gewrichten aangedaan, zoals peesscheden, slijmbeurzen en aanhechtingsplaatsen van spieren. Doorgaans hebben mensen met RA last van stijfheid bij het opstaan. Minder frequent komen ook afwijkingen in de wervelkolom voor. Behalve de gewrichten kunnen ook organen, zoals huid, ogen, hart en longen, betrokken zijn in het ziekteproces, zogenaamde extra-articulaire manifestaties. Ook kunnen er bij actieve RA algemene symptomen optreden, zoals koorts, malaise en gewichtsverlies, moeheid en lusteloosheid.

3.1.1 (Patho)fysiologie

RA is een systemische ziekte die zich vooral uit in de gewrichten. Een chronische steriele ontsteking van het gewrichtskapsel veroorzaakt pijn in en zwelling van de gewrichten en beïnvloedt de hoeveelheid en samenstelling van de gewrichtsvloeistof. Verder leidt de ontsteking tot een verdikking van het gewrichtskapsel en schade aan het gewrichtskraakbeen en het onderliggende bot. Na verloop van tijd ontstaan erosies (NHG standaard Artritis 2009).

RA berust op een auto-immuunproces waarvan de oorzaak onbekend is. Vaak is een toename van reumafactoren te zien (antistoffen tegen het Fc-fragment van immunoglobulinen). Deze antistoffen zijn echter niet specifiek voor RA. Ook de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen gecitrullineerde antigenen (anti-CCP) is geassocieerd met RA (NHG Standaard Artritis 2009).

3.1.2 Risicofactoren

Hoewel een zekere genetische aanleg aanwezig lijkt, heeft een individuele patiënt met RA in de familie slechts een kleine kans dat hij de ziekte ook krijgt (NHG Standaard Artritis 2009).

Er zijn geen of weinig risicofactoren voor RA bekend. Er zijn wel aanwijzingen dat genetische en hormonale factoren een rol spelen bij het ontstaan van RA.

3.1.3 Beloop

De ernst van de klachten kan sterk variëren. Sommige mensen hebben nauwelijks klachten, bij anderen leidt de ziekte tot ernstige beperkingen in het functioneren. De ziekte kan sluipend beginnen, maar zich ook plotseling manifesteren, en verloopt in aanvallen. De gewrichtsontstekingen laten vaak een grillig patroon zien. Iemand kan er enkele dagen of weken meer last van hebben. In een later stadium kunnen er complicaties optreden, zoals een gescheurde pees of een bloedvatontsteking.

Bij een chronisch progressief verloop met remissies en exacerbaties kunnen op termijn misvormingen en standsafwijkingen van de aangedane gewrichten ontstaan met ernstige lichamelijke beperkingen en soms rolstoelafhankelijkheid.

Het beloop van RA wordt sterk bepaald door het ontstaan van schade aan de

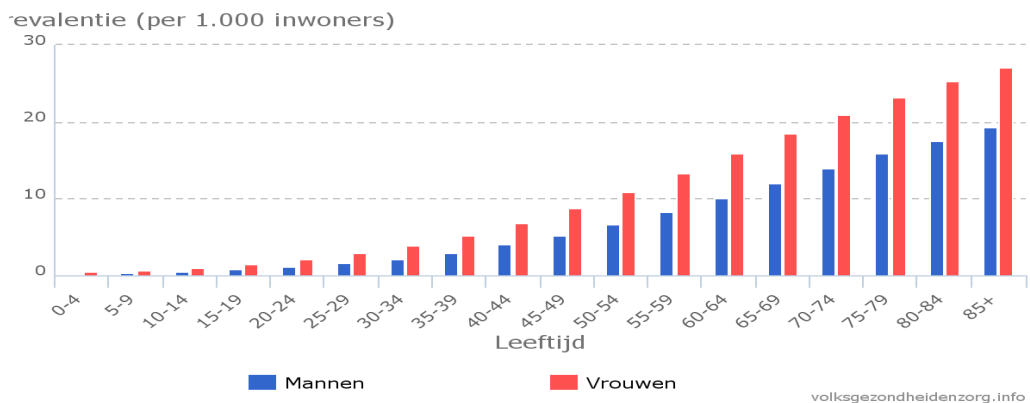
gewrichten. Aanwezigheid van reumafactoren en/of erosies ten tijde van het stellen van de diagnose voorspelt een gemiddeld slechter beloop van de ziekte, terwijl de seronegatieve vorm van de ziekte globaal een gunstiger beloop heeft (nationaal kompas).

3.1.4

Prevalentie en incidentie

In 2015 waren er naar schatting 234.400 patiënten met RA bekend bij de huisarts: 86.200 mannen en 148.200 vrouwen. In hetzelfde jaar kregen naar schatting 17.400 nieuwe patiënten de diagnose RA bij de huisarts. Op alle leeftijden komt RA meer voor bij vrouwen dan bij mannen. RA komt vaker voor naarmate mensen ouder worden (bron: volksgezondheidszorg.info).

Puntprevalentie van reumatoïde artritis, 1-1-2011



Op basis van uitsluitend demografische ontwikkelingen in de bevolkingsopbouw (naar leeftijd en geslacht) zal de absolute prevalentie in de periode 2011-2030 naar verwachting toenemen met 27% voor mannen en 21% voor vrouwen. De toekomstige trend op basis van epidemiologie is niet gekwantificeerd. Het is onduidelijk in welke mate toekomstige ontwikkelingen de trend zullen beïnvloeden.

De kosten voor zorg voor RA bedroegen in 2011 568 miljoen euro. Ruim de helft werd besteed aan geneesmiddelen en hulpmiddelen. In 2010 vonden er ruim 1800 ziekenhuisopnames plaats en in 2011 ruim 23.000 dagopnames (bron: volksgezondheidszorg.info).

3.1.5

Ziektelast

De ernst van een specifieke aandoening (ziektelast) kan bepaald worden met de disability weights van de World Health Organization. Hiermee wordt de ernst van een aandoening weergegeven op een schaal tussen de 0 en 1, waarbij 0 staat voor geen ziektelast en 1 voor een hoge ziektelast. De disability weight voor behandelde matige RA in de armen is 0,114 (95%CI 0.077; 0.159), voor onbehandelde matige systemische RA (dus hele lichaam) is 0.292 (95%CI 0.197; 0.410) en voor ernstige systemische RA is 0.606 (95%CI 0.421;0.771).¹

De ziektelast kan ook worden uitgedrukt in DALY's ('Disability-Adjusted Life-Years'). Dit is de hoeveelheid gezondheidsverlies in een populatie die veroorzaakt wordt door ziekten. Het aantal DALY's voor RA is 42.500 (nr. 22 in de top-49 lijst) (bron:

¹ World Health Organization. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1

volksgezondheidszorg.info).

Vanaf het begin van de ziekte is het risico op arbeidsongeschiktheid, ziekteverzuim en verlies van productiviteit in arbeid bij patiënten met RA hoog.² Het risico op arbeidsongeschiktheid neemt met een langere ziekteduur toe. Na 2 jaar bestaat bij 30 procent van de patiënten volledige arbeidsuitval, na 5 jaar bij 40 procent. Deze percentages in de richtlijn zijn gebaseerd op studies uit 2004 en 2007. Met alle nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medicatie zijn deze cijfers medio 2016 mogelijk anders.⁵

3.1.6 Diagnostiek

Wat schrijft de NHG standaard artritis 2009 over diagnostiek?

De NHG standaard wordt momenteel herzien; de standaard uit 2009 wordt voorsnog gehanteerd in de praktijk.

De huisarts stelt op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek vast of er daadwerkelijk sprake is van een artritis en zo ja, welke vorm waarschijnlijk is: een bacteriële artritis, jichtartritis, reactieve artritis of RA. Er is een klinische verdenking op RA als er sprake is van een symmetrische artritis (vaak zonder roodheid) in drie of meer gewrichten/ gewrichtsgroepen, waarbij vooral de voet en handgewrichten zijn aangedaan, tangentiële drukpijn in voet en/of handgewrichten, ochtendstijfheid van een half uur of meer, artritissymptomen die vier weken of langer aanhouden en/of reumaknobbels.

Er is geen simpele test om RA aan te tonen of uit te sluiten. Vaststelling berust daarom meestal op het gecombineerd voorkomen van bepaalde kenmerken. De criteria zijn afgeleid van het American College of Rheumatology. Deze zogenaamde 1987-ACR-criteria (zie onderstaande *tabel*) zijn opgesteld door ervaren reumatologen die de symptomen van patiënten met klassieke reumatoïde artritis samenvoegden tot een syndroom. De criteria zijn vooral bedoeld voor epidemiologisch en wetenschappelijk onderzoek, maar worden in de klinische praktijk óók gebruikt om de diagnose reumatoïde artritis te stellen. De sensitiviteit en specificiteit van de criteria tezamen bedragen in een klinische populatie respectievelijk 91 en 89%, waarbij het klinisch oordeel van experts als gouden standaard is genomen.

De ACR-criteria voor de classificatie van reumatoïde artritis

1	Ochtendstijfheid gedurende minimaal 1 uur
2	Artritis simultaan aanwezig in drie of meer gewrichtsgroepen (links of rechts PIP's, MCP's, pols, elleboog, knie, enkel, MTP's)
3	Artritis van tenminste één handgewricht: pols, MCP of PIP [†]
4	Symmetrische artritis [†]
5	Subcutane reumanoduli
6	Reumafactor aantoonbaar
7	Radiologische veranderingen (op X-hand/pols of -voorvoet)

Wanneer vier van de zeven criteria aanwezig zijn, spreekt men van reumatoïde artritis. Criteria moeten tenminste 6 weken aanwezig zijn. De eerste vier criteria zijn het belangrijkste. Andere criteria ontbreken vaak in de beginfase van de ziekte en

² Richtlijn reumatoïde artritis en participatie in beleid. Geïnitieerd door de Ned. Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde, en ondersteund door de Ned. Vereniging voor Reumatologie, de Ned. Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Reumapatiëntenbond (nu opgegaan in Reumafonds), de Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie en de Vereniging voor Revalidatieartsen

zijn met name van belang voor de prognose.

Een klinische verdenking op RA op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek is voldoende om de patiënt door te verwijzen naar de reumatoloog.

Laboratoriumonderzoek door de huisarts heeft beperkte betekenis bij een vermoeden van RA. Alleen bij een serieuze verdenking kan de positieve uitslag van een reumafactortest of anticitrullinetest de diagnose verder ondersteunen. Maar een negatieve uitslag sluit RA niet uit. Röntgenonderzoek door de huisarts is niet zinvol voor het stellen van de diagnose.

Wat schrijft de NVR richtlijn 2016 over diagnostiek?

De aanbeveling in deze richtlijn is dat het stellen van de diagnose RA in de klinische praktijk is gebaseerd op de deskundigheid/expertise van de reumatoloog en niet op classificatie criteria.

Er worden in de richtlijn suggesties gedaan voor de anamnese: leeftijd, geslacht, familieanamnese, roken, duur ochtendstijfheid, duur symptomen, patroon, systemische symptomen, extra-articulaire manifestaties, afwezigheid SpA kenmerken, auto-immuunfenomenen, verlies uitval van werk en functioneren. Ook worden suggesties gedaan voor het lichamelijk onderzoek. Echter, deze lijst met suggesties bij anamnese of lichamelijk onderzoek is gebaseerd op expert opinion. Goede literatuur ontbreekt.

Wat schrijft de NVR richtlijn 2016 over aanvullende diagnostiek?

Een verhoogde CRP of BSE (bezinkingssnelheid van erythrocyten) is geassocieerd met de diagnose RA; de sensitiviteit is rond de 50%, ook de specificiteit is matig (bewijs hoog, niveau 1). Toch beveelt de richtlijn aan dat het zinvol is om BSE en/of C-reactieve proteïne (CRP) te bepalen bij patiënten met artritis en/of artralgie met een klinische verdenking op RA. Kennis van de bepalingsmethode en beïnvloedende factoren van de uitslagen is wel essentieel voor een goede interpretatie van de uitslag.

De sensitiviteit van IgM-reumafactor (RF) en anti-citrullinated proteïne antilichamen (ACPA) voor RA is respectievelijk rond de 56 en 57% en de specificiteit respectievelijk 86 en 96% (bewijs hoog, niveau 1). Bij artritis verdacht voor RA in de tweede lijn is de bepaling van RF en ACPA volgens de richtlijn zinvol in het diagnostisch proces.

Ondanks de lage sensitiviteit, maar vanwege de hoge specificiteit wordt aanbevolen röntgenfoto's te maken van de handen (opnames waarbij de polsen ook zichtbaar zijn) en de voeten bij een patiënt met artritis verdacht voor RA (bewijskracht matig, niveau 2).

Er is momenteel onvoldoende bewijs om echografie, MRI en nucleaire beeldvorming uit te voeren voor het bepalen van de diagnose en synovium biopsie wordt afgeraden.

3.1.7

Classificatiecriteria

De NVR richtlijn 2016 schrijft hierover het volgende. Classificatie criteria zijn bedoeld om toe te passen bij patiënten met de klinische diagnose RA. Classificatie criteria zijn gemaakt om homogene sets van patiënten te identificeren voor wetenschappelijk onderzoek. Deze homogeniteit is belangrijk om vergelijkbaarheid tussen de studies te bewerkstelligen.

Er zijn twee classificatie criteria voor RA in gebruik: de 1987-ACR classificatie criteria (zie eerder genoemde tabel) en de 2010 EULAR/ACR classificatie criteria. De 1987-ACR criteria zijn relatief laat in het ziektebeloop positief, wat het gevolg is van inclusie van elementen van voortschrijdende ziekte (erosies, noduli). Om criteria beschikbaar te hebben die eerder in de ziekte positief zijn, zijn de 2010 EULAR/ACR criteria ontwikkeld. In deze criteria zijn de anti-CCP antistoffen voor het eerst opgenomen. Ook heeft de aanwezigheid van auto-antistoffen een relatief zware weging gekregen. De andere elementen van de 2010 criteria zijn het aantal ontstoken kleine en grote gewrichten, de duur van de symptomen en de respons in de acute fase. Nieuw aan de 2010 criteria is de expliciete bewoording dat ze toegepast behoren te worden als andere reumatologische diagnoses zijn uitgesloten.

Wanneer de expert opinion als referentie werd genomen, was de sensitiviteit 88% en de specificiteit 48%. De adequate sensitiviteit laat zien dat de meeste RA patiënten positief waren op de criteria, maar de matige specificiteit toont dat er ook veel fout-positieven zijn.

Diagnostische criteria komen bijna niet voor en bestaan niet voor RA. Omdat de EULAR/ACR 2010 classificatie criteria een matige specificiteit hebben (48% bij expert opinion als referentie), zijn de criteria niet geschikt om als diagnostische criteria te gebruiken. Desondanks worden de classificatiecriteria vaak gebruikt om tot een diagnose te komen.

3.1.8 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Medicamenteus

De NHG standaard artritis 2009 beveelt aan om patiënten met een sterk vermoeden op RA zo snel mogelijk door te verwijzen naar de reumatoloog, omdat de prognose aanzienlijk kan verbeteren als patiënten zo vroeg mogelijk worden behandeld met disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's).

DE NVR richtlijn 2016 geeft aan dat de behandeling van RA in de laatste decennia ingrijpend is veranderd. Dit komt door het beschikbaar komen van nieuwe tweedelijns anti-reumatica, de 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) en de specifieke doelgerichte therapieën c.q. de 'biologicals', in het bijzonder anti-TNFalpha middel. RA is (nog) niet te genezen. Het doel van medicatie is remissie: oftewel afwezige ziekteactiviteit.

Bij RA zijn pijn en stijfheid veelvoorkomende klachten die vaak met non-steroidal anti-inflammatoiry drugs (NSAID's) worden bestreden, mede vanwege het anti-inflammatoire effect. Door het vroegtijdig verwijzen naar de reumatoloog om de patiënt in te stellen op (een combinatie van) DMARD's en 'biologicals', is de plaats van NSAID's veel bescheidener geworden en is het doel nu symptomatische verbetering op de korte termijn; vermindering van pijnklachten en vermindering van stijfheid. NSAID's worden onderverdeeld in niet-selectieve NSAID's (ibuprofen, naproxen, diclofenac) en COX-2 selectieve NSAID's, waarvan de coxibs de nieuwste maagvriendelijkste groep zijn.

De tweedelijns antireumatica zijn onder te verdelen in glucocorticoïden (bv. prednison), conventionele DMARD's (bv. methotrexaat, leflunomide, sulfasazine) en de biologicals bestaande uit anti-TNFa-middelen (bv. infliximab, etanercept).

Er wordt aanbevolen om zo snel mogelijk te starten met DMARD's of een corticosteroid, ook al bij een klinische verdenking op RA. In diverse onderzoeken bij

RA is aangetoond dat de effecten van 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) op ziekteactiviteit, progressie en functioneren het best zijn bij zo vroeg mogelijk inzetten van de behandeling. Ook is kennis van het ziektebeloop van belang bij het maken van de juiste therapiekeuze. Patiënten met een grote kans op erosieve RA zullen eerder in aanmerking komen voor een meer (agressieve) medicamenteuze behandeling, vergeleken bij patiënten met een 'self-limiting' of ongedifferentieerde artritis.

Bij actieve RA wordt een strategie gehanteerd waarbij snel wordt gestreefd naar significante vermindering van de ziekteactiviteit, bij voorkeur complete remissie. Mits er geen contra-indicaties zijn, is de DMARD methotrexaat de eerste keuze, eventueel in combinatie met een overbruggingsschema met glucocorticoiden. Bij falen dient combinatietherapie te worden overwogen met glucocorticoiden of een andere conventionele DMARD. Bij falen op combinaties van conventionele DMARD's worden combinaties met een biological overwogen. Ook bij hoge persisterende ziekteactiviteit, aanwezigheid van reumafactoren en eventueel erosies dienen deze combinaties te worden overwogen.

Uit een recent onderzoek blijkt dat 69% van de RA patiënten medicatie gebruikt vanwege de RA.³

Niet-medicamenteus

Onder niet-medicamenteuze behandelingen vallen de fysio- en oefentherapie, de ergotherapie (aanmeten en leren omgaan met hulpmiddelen), gewrichtsvervangende chirurgie en orthesen met name voor vingers en polsen.

3.1.9

Doel van oefentherapie

De fysiotherapeut richt zich bij de behandeling niet primair op het ziekteproces. Hij stimuleert beweeggedrag dat de gezondheid positief beïnvloedt en ondersteunt de cliënt in het uitvoeren van activiteiten. Oefentherapie wordt bij patiënten met RA toegepast om het dagelijks functioneren en de maatschappelijke participatie te verbeteren door middel van het verbeteren van spierkracht, aerobe conditie, beweeglijkheid van de gewrichten (range of motion; ROM) en stabiliteit en/of coördinatie (KNGF richtlijn 2008). De oefentherapie zoals beschreven in deze richtlijn heeft betrekking op een omschreven, in de tijd afgebakend oefenprogramma, dat is gericht op individuele gezondheidsdoelen, dat wordt begeleid door een fysiotherapeut en wordt ingezet op verwijzing van de behandelend arts. Hiermee onderscheidt deze oefentherapie zich van andere vormen van lichamelijke activiteit die de patiënt onderneemt, hetzij zelfstandig, hetzij in groepsverband, zonder specifieke, individuele behandeldoelen na te streven.

3.2

Overzicht richtlijnen, standpunten verzekeraars en lopende studies

3.2.1

Richtlijnen

Panaxea heeft op verzoek van het Zorginstituut alle relevante richtlijnen over RA geïdentificeerd, deze getoetst met AGREE-2 en een overzicht gemaakt van aanbevelingen over oefentherapie en de wetenschappelijke onderbouwing hiervan. Een uitgebreide rapportage van de zoekstrategie en bevindingen is te vinden in het rapport in bijlage 4.

Richtlijnen werden geïnccludeerd indien (1) de richtlijn betrekking had op RA, (2) er

³ http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/LevenMetReuma_Reumafonds1.pdf. Dit onderzoek is door Nivel uitgevoerd in opdracht van het reumafonds.

tenminste één oefentherapeutische aanbeveling werd beschreven, 3) het niveau van bewijs via een systematische methode werd bepaald en 4) de richtlijn in het Nederlands- of Engels werd beschreven. Internationale richtlijnen werden geïnccludeerd indien deze niet ouder waren dan 2010. Hiernaast werden de Nederlandse richtlijnen geïnccludeerd die momenteel als standaard worden gebruikt in de (non farmacologische) behandeling van RA. Uiteindelijk heeft de zoekopdracht geleid tot 5 richtlijnen gericht op RA.

Nationaal

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): NHG-Standaard Artritis (2009)
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF): KNGF-richtlijn Reumatoïde artritis (2008)
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis (2009)

Internationaal

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of early rheumatoid arthritis (2011)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Rheumatoid arthritis in adults: management (2009, update 2015)

In ontwikkeling

De NHG standaard Artritis wordt op dit moment herzien. Ook de NVR richtlijn wordt herzien. Het onderdeel diagnostiek is onlangs geüpdate⁴ en het onderdeel over behandeling zal snel volgen.

3.2.2

Oefentherapie in richtlijnen

Alle richtlijnen zijn door Panaxea beoordeeld middels het AGREE2 instrument. Op een schaal van 0-10 scoorden de richtlijnen als volgt: de NHG standaard 2009 een 2, de KNGF richtlijn 2008 een 5,5, de NVR richtlijn 2009 een 5,5, de SIGN richtlijn 2011 een 5 en de NICE 2009 een 5.

Alle nationale richtlijnen over artritis bevelen oefentherapie aan voor patiënten met RA. Dit zijn allemaal evidence-based richtlijnen. Ze verwijzen voornamelijk naar de eerder uitgevoerde cochrane review van Hurkmans et al, 2009. De KNGF-richtlijn (2008) geeft de meest gedetailleerde adviezen over het gebruik van oefentherapie bij RA. Deze richtlijn adviseert om op een hoge intensiteit te oefenen, gericht op het verbeteren van aerobe capaciteit, spierkracht en spieruithoudingsvermogen, ook bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit. Hoge intensiteit wordt hierbij gedefinieerd als 20 minuten per sessie, een minimale frequentie van 3 keer per week, met een intensiteit van 65 tot 90 procent van de maximale hartfrequentie (overeenkomend met > 6 metabolic equivalents (MET's)). De NHG standaard artritis beveelt een hoog intensief oefenen aan. Ze gaan ervan uit dat de reumatoloog doorverwijst naar de fysiotherapeut of oefentherapeut voor het volgen van dit programma. Ook de NVR richtlijn beveelt oefentherapie aan. Geadviseerd wordt een door een deskundige fysiotherapeut of oefentherapeut gesuperviseerd, in de tijd afgebakend oefenprogramma aan te bieden, gericht op behoud of verbetering van beweeglijkheid van de gewrichten, spierkracht, conditie, het dagelijks functioneren en de maatschappelijke participatie. Ze verwijzen naar de KNGF richtlijn uit 2008.

In tegenstelling tot deze nationale richtlijnen adviseert de SIGN richtlijn 'exercises of low to moderate aerobic intensity'. Deze aanbeveling is gebaseerd op een Canadese richtlijn uit 2004 (niet meegenomen in deze review). Deze richtlijn,

⁴ Richtlijn diagnostiek bij reumatoïde artritis 2016.

uitgebracht door het Ottawa panel, geeft de voorkeur voor laagintensieve oefentherapie omdat dit in vergelijking met hoogintensief oefenen minder kans op toename van de ziekteactiviteit of gewrichtsschade zou geven. De NICE richtlijn doet in haar aanbevelingen geen uitspraak over de intensiteit van oefentherapie. Wel beschrijft de NVR richtlijn dat het bovenstaande advies van de Canadese richtlijn (Ottawa panel, 2004) niet wordt ondersteund door andere systematische reviews en RCT's (Van den Ende 2000, Stenström 2003, Häkkinen 2001, 2004a, 2004b). Op basis van deze studies stelt de NVR richtlijn juist dat (intensieve) oefentherapie geen nadelige effecten heeft op de ziekteactiviteit, ook niet ten aanzien van radiologische schade.

In de meeste richtlijnen ontbreekt het aan een eenduidige omschrijving van de inzet van oefentherapie; er staat niet beschreven wanneer in het ziekteproces oefentherapie ingezet moet worden. Ook staan de FITT factoren niet beschreven (FITT: frequentie, intensiteit, tijdsduur en type). Dit maakt een vertaling naar de klinische praktijk moeilijk en kan leiden tot praktijkvariatie.

3.2.3 *Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties*

Een aantal Amerikaanse verzekeraars vergoed kortdurende oefentherapie (bijv. maximum van 60 dagen) bij patiënten waarbij van te voren wordt geschat dat het fysiek functioneren en/of pijn kan verbeteren binnen een redelijk acceptabele termijn (bijlage 2).

3.2.4 *Lopende klinische studies*

Acht potentieel relevante lopende studies werden gevonden voor de effectiviteit van oefentherapie bij RA: NCT02140866, NCT02900898, NCT00491309, NCT02819830, NCT01919645, NCT02855801, NCT02397798, NCT01966835. Deze studies onderzoeken verschillende vormen van oefentherapie bij RA en meten fysiek functioneren en/of kwaliteit van leven. Echter, geen van deze studies onderzoekt gesuperviseerde oefentherapie versus beweegadvies of niks doen. Voor een uitgebreid overzicht van de search en resultaten verwijzen we naar bijlage 5.

3.3 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die horen bij het werken volgens de principes van Evidence Based Medicine (EBM), te weten zoeken en selecteren van evidence/informatie, beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs en vaststellen eindbeoordeling.

3.4 **Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Een gebruikelijke strategie om te zoeken naar informatie die relevant is voor een beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie), en
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan

de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).

- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

3.4.1 *Scoping PICOT*

We hebben een concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 5.1). Na de scoping is een definitieve PICOT vastgesteld, welke we hebben weergegeven in paragrafen 3.4.2 t/m 3.4.8.

Vervolgens hebben we onderzoeksbureau Panaxea een systematische review laten uitvoeren naar de effectiviteit van oefentherapie bij RA. Hierbij is de definitieve PICOT gehanteerd.

3.4.2 *Vraagstelling*

Volvoert actieve oefentherapie (landbased & waterbased) onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij RA aan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.4.3 *Patiëntenpopulatie*

Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met gediagnosticeerd RA, gedefinieerd als volgt: ARA/ACR 1987⁵, ACR 2010⁶, ACR/EULAR criteria (zie ook NHG standaard artritis over toepassing ACR criteria).

3.4.4 *Interventie*

Actieve oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut ter bevordering of behoud van spierkracht en/of aerobe capaciteit en/of gewrichtsmobiliteit en/of balans en/of het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en verbeteren kwaliteit van leven.⁷

3.4.5 *Comparator*

Gebruikelijke zorg is gedefinieerd als zorg geleverd door de huisarts of medisch specialist. Deze zorg betreft in de voorliggende PICOT niet 'gesuperviseerde oefentherapie' (dat is de interventie in kwestie), maar wel andere soorten usual care zoals medicatie, advies over bewegen, bewegen zonder supervisie of geen behandeling. Vergelijking met alternatieve fysiotherapeutische interventies worden niet meegenomen.

3.4.6 *Uitkomstmaten*

Cruciaal:

- Responders
- Fysiek functioneren (ICF model; op niveau van activiteiten en participatie)
- Kwaliteit van leven

Belangrijk:

- Pijn⁸
- Ziekteactiviteit⁸
- Uitstel van operaties
- Vermindering in gebruik van medicatie

⁵ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

⁶ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.

⁷ KNGF richtlijn: De fysiotherapeut begeleidt een patiënt bij het proces van verbeteren en/of leren omgaan met zijn beperkingen in activiteiten in het dagelijks leven door middel van adaptieve en compensatoire behandelstrategieën. Het ziekteproces zelf, de genetische en voorspellende factoren, zoals de aanwezigheid van reumafactoren en anti-CCP-antilichamen, zijn niet te beïnvloeden door een fysiotherapeut. Echter, de gevolgen van de ziekte, zoals een verminderde inspanningstolerantie of spierkracht, zijn door de fysiotherapeut wel beïnvloedbaar.

⁸ Met name medicamenteuze behandeling heeft als doelstelling: afname in pijn en ziekteactiviteit.

- Vermindering in aantal ziekenhuisopnames
- Afname van duur ziekenhuisopnames
- Therapietrouw
- Veiligheid/bijwerkingen

3.4.7 Meetinstrumenten

Responders

Aantal patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling op een anker vraag. Een anker vraag kan bijvoorbeeld zijn: in hoeverre vindt u dat uw fysiek functioneren is verbeterd in de afgelopen X weken? (ja/nee)

Fysiek functioneren

Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)

De HAQ-DI meet moeilijkheden bij het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven. De vragenlijst is primair ontwikkeld voor patiënten met artritis. Het is een gevalideerde en veel gebruikte vragenlijst, zowel in de dagelijkse praktijk als in onderzoek. Er bestaat een Nederlandse vertaling van de HAQ, de Vragenlijst Dagelijks Functioneren (VDF). De Disability Index bestaat uit acht onderdelen: aankleden en verzorging, opstaan, eten, lopen, wassen en toilet, reiken en pakken, vastpakken, activiteiten buitenshuis. In totaal worden 20 vragen gesteld. Toegevoegd worden nog twee vragen over gebruik van hulpmiddelen en/of hulp van andere personen. Totaalscore wordt berekend op een schaal van 0-3; een hogere score betekent slechter functioneren.

Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS)

De AIMS is een gevalideerde vragenlijst die fysieke, sociale en emotionele aspecten van algemeen welbevinden meet. De DUTCH-AIMS2 bestaat uit 77 items in 12 domeinen. De vragen in het domein over fysiek functioneren worden beantwoord op een 0-5 puntschaal en de antwoorden worden terug berekend tot een totaalscore van 0-10; een hogere score betekent slechtere gezondheid.

Kwaliteit van leven

Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36)

Dit is een generieke kwaliteit van leven vragenlijst. Deze generieke vragenlijst is gevalideerd en wordt veelvuldig gebruikt voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgerelateerde 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. Naast de schaalscores kunnen ook een Physical Component Score (PCS) en een Mental Component Score (MCS) berekend worden. Voor deze beoordeling zijn met name de fysieke componenten relevant. Totaalscores worden berekend naar een 0-100 score; een hogere score betekent een betere gezondheidstoestand.

Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL)

Dit is een ziektespecifieke kwaliteit van leven vragenlijst. Het gevalideerde instrument meet de impact van RA op ADL functioneren, sociale interacties, emotioneel welzijn en relaties. The vragenlijst bestaat uit 30 vragen die met ja of nee beantwoord kunnen worden. Items worden gescoord als 1 voor ja en 0 voor nee. Score van de 30 items worden bij elkaar opgesteld voor totaal score; een lagere score betekent een betere kwaliteit van leven.

Alle vragenlijsten met verdere informatie over validatie en inhoud zijn terug te vinden in de OMERACT glossary.⁹ 'OMERACT' staat voor 'Outcome measures in

⁹ http://www.omeract.org/pdf/OMERACT_Glossary.pdf

rheumatology clinical trials'. Dit is een informeel internationaal netwerk van reumatologen, methodologen, sociale wetenschappers en ervaringsdeskundigen op het gebied van uitkomstmaten in reumatologisch onderzoek.

Belangrijke uitkomstmaten

Pijn (VAS)

Pijn is gemeten op een VAS schaal van 0-10 of 0-100; een hogere score betekent meer pijnklachten.

Ziekteactiviteit (DAS-28)

De DAS28 is ontwikkeld om de ziekte activiteit objectief te meten bij patiënten met Reumatoïde Artritis. De score is een getal tussen de 0 en de 10. Op basis van deze DAS28 score kan ziekteactiviteit worden ingedeeld in remissie (<2.6), laag (2.6-3.2), matig (3.2- 5.1) of hoge activiteit (>5.1).

- 3.4.7.1 Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst
Voor de cruciale uitkomstmaten is gekeken naar gevalideerde MID's in de literatuur. Minimaal vereiste klinisch relevante (MID) is het verschil in uitkomst tussen beide groepen. Het minimaal klinisch relevant verschil is de kleinste verandering in de score op de patiënt reported outcome measure (PROM) die belangrijk wordt gevonden door patiënten, behandelaars of andere relevante groepen (de Vet et al., 2007).

Er is geen eenduidigheid in de literatuur over de te hanteren klinisch relevante verschillen bij patiënten met RA. Normaliter hanteren we dan een SMD default waarde van 0.5 voor continue uitkomstmaten; een matig effect. In de scoping stelden partijen voor om een lagere effectsize van 0.2 aan te houden. Er werd hiervoor onvoldoende onderbouwing gegeven. De Wetenschappelijke adviesraad (WAR) heeft ons geadviseerd geen effectsize aan te houden, maar te kijken naar grootte van het effect op de verschillende uitkomstmaten en te kijken bij welke veranderscores we het effect groot genoeg vinden en wanneer niet. We hebben dit advies van de WAR overgenomen.

Na uitvoering van het onderzoek door Panaxea hebben we besloten om een SMD van < 0.3 als een gering effect; tussen 0.3 en 0.5 als een matig effect en > 0.5 als een groot effect aan te houden om de onderzoeksresultaten van Panaxea te kunnen interpreteren. Dit geldt voor de uitkomstmaten fysiek functioneren en kwaliteit van leven. De reden is als volgt: er is sprake van een niet invasieve behandeling zonder systemische bijwerkingen. Bovendien gaat het om een vergelijking waarbij actieve therapie wordt vergeleken met geen behandeling (bv. wachtlijst), maar zeker ook een vergelijking met advisering over bewegen of meegekregen instructies over bewegen of home-based oefentherapie. Het geschatte effectverschil (contrast) zal daardoor niet extreem groot zijn. Wij zullen dan ook deze effectsizes aanhouden bij beoordelen van de grootte van het effect.

- 3.4.8 *Minimaal vereiste follow-up periode*
Oefentherapie is gericht op het verbeteren van fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Zodra de behandeldoelen zijn behaald, dient de behandeling te worden gestopt; er is geen bewijs voor het permanent behandelen van patiënten met RA (KNGF richtlijn RA). De behandeling moet gericht zijn op zelfmanagement; de fysiotherapeut dient de patiënt te informeren over hoe de bereikte behandeldoelen zelf gecontinueerd kunnen worden of waar mogelijk verder uitgebreid kunnen worden.

In de beoordeling wordt gekeken naar het directe behandel-effect en naar het

beklijven van het effect 6 maanden na stoppen van de behandeling.

3.4.9 *Passend onderzoeksprofiel*

De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin gesuperviseerde oefentherapie wordt vergeleken met usual care. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. De effectbeoordelaar is in casu de patiënt zelf.

3.5 **Opzet en resultaten systematische review door Panaxea**

3.5.1 *Inleiding*

In onderstaande paragrafen beschrijven wij beknopt de uitkomsten van de systematische review en de conclusies die de onderzoekers aan die uitkomsten verbinden. De volledige systematische review van Panaxea is te vinden in bijlage 3.

3.5.2 *Zoekstrategie*

Panaxea heeft een update uitgevoerd van een eerder verschenen cochrane review.¹⁰ Voor een beschrijving van deze cochrane review en de resultaten verwijzen we naar bijlage 1. Voor de update heeft Panaxea t/m september 2016 een nieuwe search uitgevoerd. Er is gezocht in de volgende databases: Medline, Web of Science, PEDro en CENTRAL. De exacte zoekstrategie is te vinden in het rapport in bijlage 3.

3.5.3 *Selectiecriteria*

In de eerder uitgevoerde Cochrane review werden 8 RCT's geïncludeerd, allen gepubliceerd voor december 2008.

In de update werd een aantal wijzigingen aangebracht in de inclusie- en exclusiecriteria:

- de Cochrane review richtte zich op oefenen (ook zonder begeleiding van een fysiotherapeut) en wij richten ons in dit rapport primair op oefenen onder supervisie (dus aantonen van de meerwaarde van inzet van de fysiotherapeut);
- de Cochrane review includeerde enkel studies over oefentherapie van minstens zes weken met minimaal 2x per week een sessie. Deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, omdat dan van de veronderstelling wordt uitgegaan dat kortere programma's niet werken;
- de Cochrane review includeerde enkel studies over oefentherapie met minstens een bepaalde intensiteit van de oefentherapie. Ook deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, omdat dan van de veronderstelling wordt uitgegaan dat anders samengestelde programma's niet werken;
- pijn wordt op verzoek van partijen in de update niet als cruciale uitkomstmaat meegenomen. Pijn wordt namelijk vooral medicamenteus behandeld en is geen primair aangrijpingspunt voor de oefentherapeutische behandeling;
- studies van voor het jaar 2000 zijn in onze analyses niet meegenomen. De reden is dat er rond 2000 een enorme verandering heeft plaatsgevonden in het behandelarsenaal voor patiënten met RA, door het op de markt brengen van DMARD's en biologicals (mondelinge communicatie experts). Deze nieuwe medicatie zorgt veel effectiever voor het bereiken van volledige remissie, oftewel afwezigheid/onderdrukken ziekteactiviteit (bron: Medisch Contact themablad Reumatologie september 2016). Hierdoor is het aannemelijk dat ook de fysio- en oefentherapie een andere plek heeft gekregen in het behandeltraject. Daarom zijn studies van voor 2000 niet meer toepasbaar op de huidige patiëntenpopulatie.

¹⁰ Hurkmans et al 2009. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews.

3.6 Resultaten systematische review Panaxea rapport

3.6.1 Resultaten literatuursearch

Op basis van de gewijzigde selectiecriteria (paragraaf 3.5.3) werden alle RCT's uit de cochrane review geëxcludeerd. Na de opnieuw uitgevoerde search werden er 10 studies geïncludeerd, waarvan 8 RCT's en 2 niet-gerandomiseerde studies.

3.6.2 Kenmerken van geïncludeerde studies

In 9 studies werden patiënten geïncludeerd op basis van de ACR/EULAR criteria; dit komt overeen met de huidige patiëntenpopulatie. De andere studie (Cima 2013) includeerde patiënten met een diagnose RA, maar beschreef niet op basis van welke criteria dit was gebeurd. De gemiddelde leeftijd van geïncludeerde patiënten varieerde van 45 jaar tot 62 jaar. In twee studies werden alleen vrouwen geïncludeerd. Verder varieerde het percentage vrouw/man per studie, met een range van 20.8% tot 95% vrouw. Ziekte duur varieerde aanzienlijk per studie, van gemiddeld 1 jaar tot 15.4 jaar. Mate van ziekteactiviteit (met de DAS-28¹¹) werd in vijf studies beschreven en varieerde van 1.8 tot 3.6. Medicatiegebruik werd uitgebreid beschreven in drie studies en bestond uit NSAID's, DMARDS en biologicals. Het is aannemelijk dat patiënten in de andere studies ook medicatie slikten, maar hierover werd niet expliciet gerapporteerd.

Het type interventie varieerde tussen studies. Zo werden de volgende interventies uitgevoerd: spierkracht training/fietsen, met focus op zelfmanagement en educatie (Breedland 2011), krachttraining spieren van de hand met aanvullend zelf oefenen (Cima 2013), Sensorimotor training/balans (Da Silva 2013), krachttraining om knijpkracht te bevorderen (Ellegaard 2012), hoogintensieve krachttraining (Flint-Wagner 2009), conditie training (loopband, fiets, ergometer) en oefeningen in het zwembad (Hsieh 2009), oefentherapie voor bovenste extremiteit met vier sessies onder begeleiding, verder zelf oefenen en aanvullend focus op educatie en zelfmanagement (Manning 2014), conditietraining (op een fiets, met specifieke intensiteit) en krachttraining (seneca 2015), krachttraining en conditietraining op fiets ergometer (Stasser 2011), conditietraining (op fiets, loopband, roeimachine, of handergometer met specifieke intensiteit) en weerstandstraining (Stavropoulos 2013). Mate van supervisie varieerde van 2 sessies onder supervisie en verder zelf oefenen tot volledige supervisie. De interventieduur varieerde van 8 weken tot 6 maanden, met 2-4 sessies per week. De oefentherapie werd door verschillende professionals gegeven, o.a. door fysiotherapeuten en andere gecertificeerde beweegspecialisten.

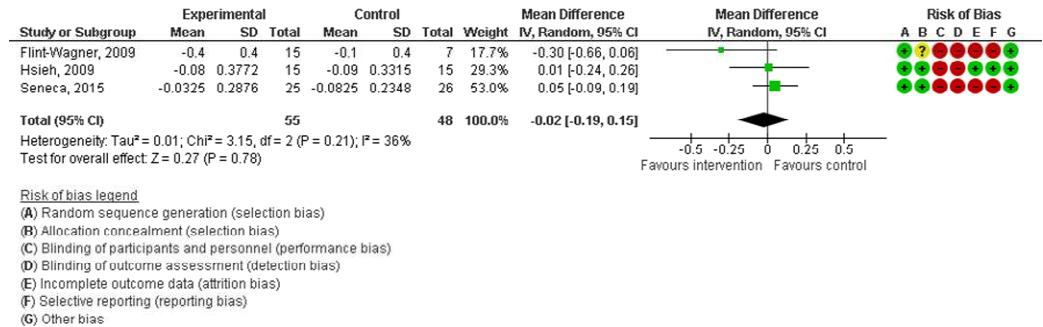
De controle interventie bestond uit usual care (n=5), niet-gesuperviseerd oefenen thuis (n=2) of in de gemeenschap (n=1), leefstijladvies + aandacht voor oefenen (n=1), of wachtlijst (n=1). Usual care werd wisselend beschreven: medicatie (Da Silva 2013), standaard zorg geleverd door de reumatoloog (Flint-Wagner 2009), standaard zorg geleverd door een medisch team (Manning 2014) of alleen instructies om dagelijkse activiteiten gewoon te continueren (Cima 2013). Bij Ellegaard 2012 werd de controlegroep niet helder beschreven.

Alle studies hadden metingen op baseline en aan het einde van de interventie. Twee studies hadden een langere follow-up ongeveer 3 maanden na einde behandeling (Breedland 2011) en ongeveer 5 maanden na einde behandeling (Manning 2014).

¹¹ De DAS28 is ontwikkeld om de ziekte activiteit objectief te meten bij patiënten met Reumatoïde Artritis. De score is een getal tussen de 0 en de 10. Op basis van deze DAS28 score kan ziekteactiviteit worden ingedeeld in remissie (<2.6), laag (2.6-3.2), matig (3.2- 5.1) of hoge activiteit (>5.1).

- 3.6.3 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs*
Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode. Na het formuleren van cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, worden de studies voor wat betreft hun interne validiteit beoordeeld op risk of bias. Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal andere factoren van belang: inconsistency, indirectness, imprecision en publication bias. Wanneer een of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met een of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd.
- 3.6.3.1 Risk of bias
Alle geïncludeerde studies hadden een hoog risico op bias. Het ontbrak in twee studies überhaupt aan randomisatie, in drie studies was onduidelijk of was voldaan aan concealment allocation, er was in geen enkele studie sprake van blinding van deelnemers, behandelaar en uitkomstbeoordelaar en in zeven studies was er sprake van hoge mate van selectieve uitval en ontbreken van ITT analyse. Bij drie studies lijkt sprake van selectieve rapportage.
- 3.6.4 *Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten*
Voor een uitgebreide rapportage over de uitkomsten verwijzen we naar het bijgevoegde rapport van Panaxea in bijlage 3. Daarin staat ook de GRADE beoordelingen uitgebreid beschreven. Wel willen we een aantal nuances schetsen.
- Panaxea heeft naast gevalideerde vragenlijsten over fysiek functioneren ook gekeken naar performance testen: bv de 50-feet walk test (7,5 meter lopen op snelheid), knijpkracht test, timed-up and go test (opstaan uit stoel, 3 meter lopen en weer gaan zitten op snelheid) en grip ability test (drie activiteiten uitvoeren met hand op snelheid). Achteraf vinden wij de uitkomsten op deze performance testen minder betekenisvol. Het lijkt ons relevanter voor de patiënt dat hij 7,5 meter kan lopen, dan dat hij 7,5 meter op snelheid kan lopen. Wij hebben ervoor gekozen deze uitkomsten niet mee te nemen in het rapport. De uitkomsten staan wel gerapporteerd in het bijgevoegde Panaxea rapport.
- We hebben ervoor gekozen om niet te downgraden op blinding, aangezien blinding niet mogelijk is in dit soort studies.
- Vanwege het ontbreken van duidelijke klinische relevantiegrenzen moest in de GRADE beoordeling anders worden omgegaan met imprecision; er is in deze beoordeling met name gekeken naar het overschrijden van de nullijn door één of beide betrouwbaarheidsintervallen en het aantal patiënten in beide armen (omvang van studies).
- 3.6.4.1 Responders
Geen enkele studie heeft gekeken naar aantal responders, dus patiënten die zelf een verbetering rapporteerden op een anker vraag door de inzet van de interventie.
- 3.6.4.2 Fysiek functioneren
- HAQ-DI
In figuur 1 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op fysiek functioneren, gemeten met de HAQ-DI (schaal 0-3; lagere score is beter functioneren). In totaal werden er 103 patiënten geïncludeerd in de analyses.

Figuur 1: plot HAQ-DI (posttreatment)



Het lijkt (bewijs van lage kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft (SMD -0.06, 95%CI -0.54; 0.42) op fysiek functioneren gemeten met de HAQ-DI, in vergelijking met usual care direct na beëindigen van de behandeling (posttreatment).¹²

Kortom, tussen interventie en controlegroep zien we geen effect in het voordeel van de gesuperviseerde groep. De studie van Flint-Wagner laat wel een groter verschil zien in het voordeel van de gesuperviseerde groep ten opzichte van de twee andere studies. Een verklaring hiervoor kan zijn dat Flint-Wagner gesuperviseerde oefentherapie vergeleken heeft met usual care (standaard zorg door reumatoloog), terwijl Hiesh en Seneca vergeleken hebben met zelfstandig oefenen, bij Seneca zelfs op hetzelfde niveau als in de interventiegroep. Het contrast tussen interventie en controlegroep was dus groter in de studie van Flint-Wagner.

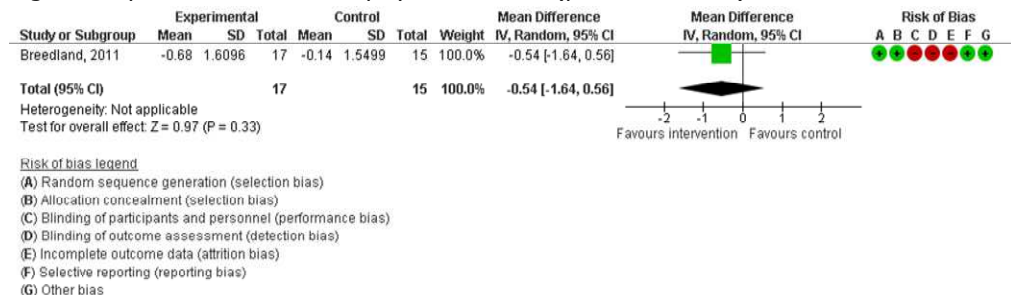
Als we binnen studies naar afzonderlijke groepen kijken zien we in alle studies zowel in de interventiegroep als in de controlegroep een geringe verbetering op de HAQ-DI. Oefenen lijkt dus sowieso te helpen. In de studie van Flint-Wagner is te zien dat gesuperviseerd oefenen een meerwaarde kan hebben.

De studies hebben niet naar het bekijken van het behandelingseffect gekeken.

AIMS- fysiek functioneren

In figuur 2 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op fysiek functioneren, gemeten met de AIMS subschaal fysiek functioneren (schaal 0-10; lagere score is beter functioneren). In totaal werden er 32 patiënten geïncludeerd in de analyses.

Figuur 2: plot AIMS subscale physical health (posttreatment)



We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat de inzet van gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft (SMD -0.33, 95%CI -1.03; 0.37) op fysiek

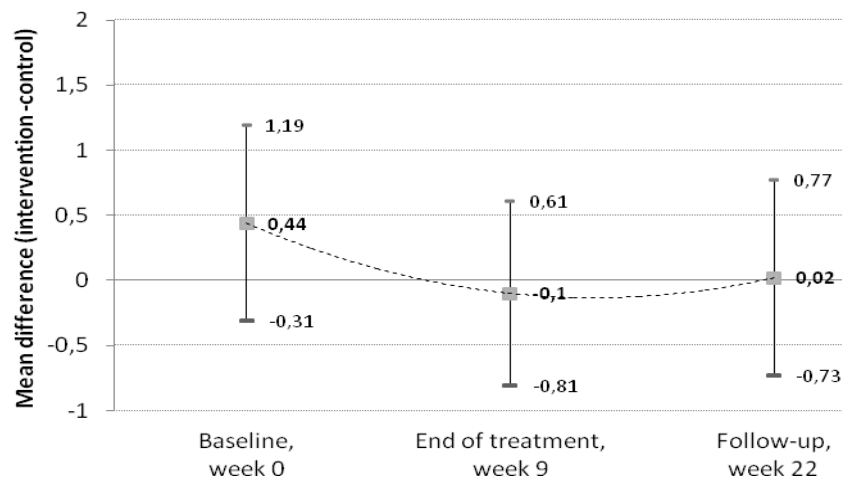
¹² De SMD van -0.06 is zo marginaal, dat we dit geen effect vinden.

functioneren gemeten met de AIMS subschaal fysiek functioneren, in vergelijking met usual care direct na het beëindigen van de behandeling (posttreatment).

Als we binnen de studie naar afzonderlijke groepen kijken zien we zowel in de interventiegroep als in de controlegroep een verbetering op de AIMS subschaal fysiek functioneren. Oefenen lijkt dus sowieso te helpen, gesuperviseerd oefenen heeft een matige meerwaarde, maar hierover bestaat onzekerheid.

Deze studie heeft gekeken naar het beklijven van het effect (figuur 3).

Figuur 3: gemiddelde verschil tussen groepen over tijd op de AIMS



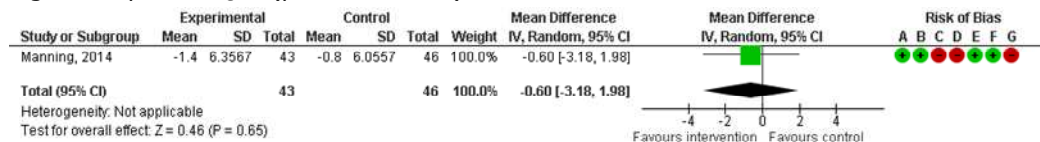
We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat het matige effect dat we vonden in het voordeel van de interventie direct na beëindigen van de behandeling (op 9 weken) niet beklijft 13 weken na het beëindigen van de interventie (dus na 22 weken follow up).

3.6.4.3 Kwaliteit van leven

RAQoL

In figuur 4 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op kwaliteit van leven, gemeten met de RAQoL, een ziektespecifieke vragenlijst voor kwaliteit van leven (schaalscore 0-30; lagere score is betere kwaliteit van leven). In totaal werden er 89 patiënten geïncludeerd in de analyses.

Figuur 4: plot RAQoL (posttreatment)



Risk of bias legend

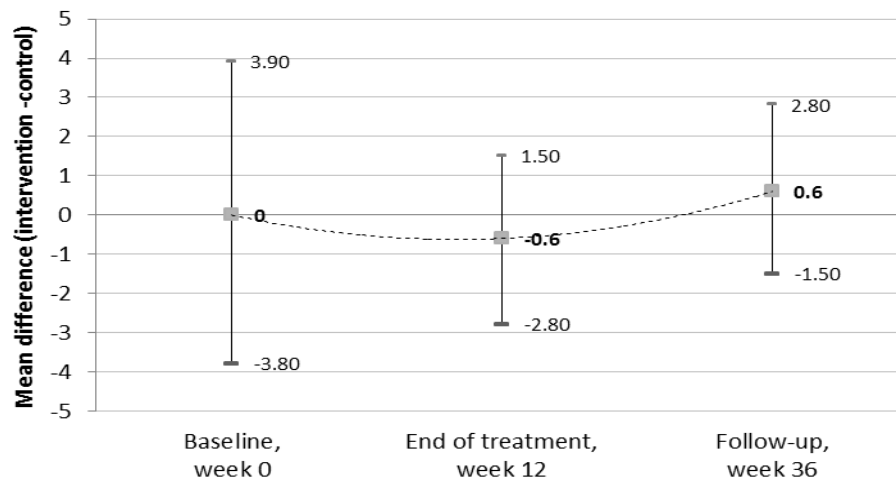
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat de inzet van gesuperviseerde oefentherapie een zeer gering effect heeft (SMD -0.10, 95%CI -0.51; 0.32) op

kwaliteit van leven gemeten met de RAQoL, in vergelijking met usual care direct na het beëindigen van de behandeling (posttreatment). We moeten hierbij aangeven dat op een schaalscore van 0-30 de gevonden effecten binnen groepen en tussen groepen echt minimale verbeteringen zijn.

Deze studie heeft gekeken naar het beklijven van het effect (figuur 5).

Figuur 5: gemiddelde verschil tussen groepen over tijd op de RAQoL



We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat het zeer geringe effect dat we vonden in het voordeel van de interventie direct na het beëindigen van de behandeling (op 12 weken) niet beklijft 24 weken na het beëindigen van de interventie (dus op 36 weken). Het lijkt er zelfs op dat er na 36 weken een gering effect is in het voordeel van de controlegroep.

HRQoL

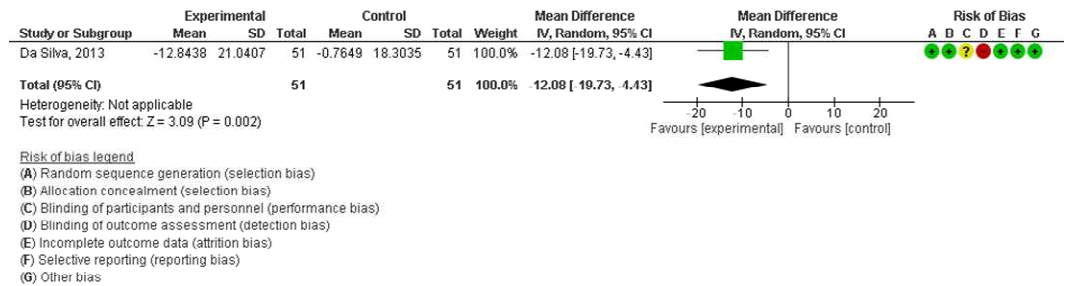
Twee studies hebben HRQoL als uitkomstmaat meegenomen. Da Silva heeft de PCS score berekend met behulp van gerapporteerde uitkomsten op 4 fysieke domeinen van de SF-36. Seneca heeft de PCS score zelf berekend (mediaan is omgerekend naar gemiddelde). In een initiële analyse (gepresenteerd in het Panaxea rapport) zijn deze twee studies samen geanalyseerd. Hieruit bleek een hoge mate van heterogeniteit (I^2 91%). Mogelijke verklaringen waren verschillen in ziekteduur en soort controlegroep. Daarom hebben we in ons rapport beide studies afzonderlijk gerapporteerd.

In figuur 6 is de eerste analyse gepresenteerd. In de studie van Da Silva hadden patiënten een langere ziekteduur en was ook het contrast tussen interventie en controlegroep groter (gesuperviseerde oefentherapie + medicatie versus medicatie).

Het lijkt (bewijs van lage kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een groot effect heeft (SMD -0.61, 95%CI -1.01; -0.21) op kwaliteit van leven gemeten met de HRQoL, in vergelijking met usual care direct na beëindigen van de behandeling (posttreatment).¹³ Een verschil tussen interventiegroep en controlegroep van -12 op een schaal van 0-100 lijkt een relevant verschil in het voordeel van de interventiegroep.

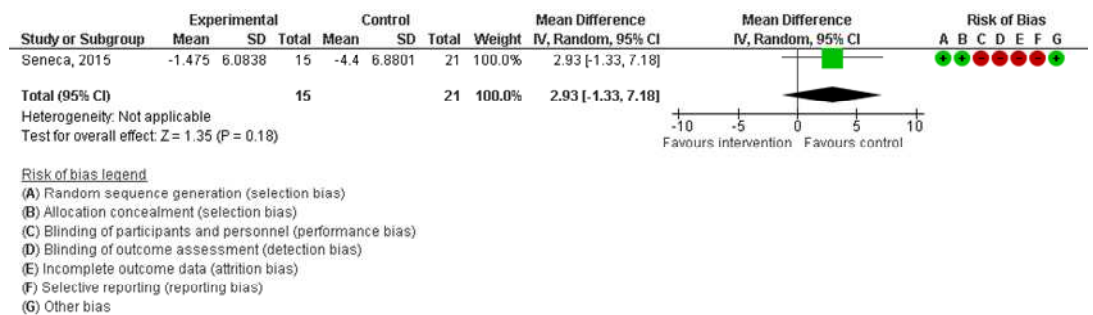
¹³ Wij wijken hier af van de GRADING van Panaxea. Zij kwamen uit op very low en dat vinden we niet terecht, aangezien Da Silva in vergelijking met andere studies nog een redelijke omvang heeft die een significant effect en mogelijk ook nog klinisch relevant effect laat zien.

Figuur 6: plot HRQoL – Da Silva, 2015



In figuur 7 is de tweede analyse gepresenteerd. In de studie van Seneca hadden patiënten een kortere ziekteduur en was ook het contrast tussen interventie en controlegroep kleiner, aangezien ook de controlegroep hoogintensief moest oefenen.

Figuur 7: plot HRQoL - Seneca, 2015



We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat usual care een matig effect heeft (SMD 0.44, 95%CI 0.24; 1.11) op kwaliteit van leven gemeten met de HRQoL, in vergelijking met gesuperviseerde oefentherapie direct na beëindigen van de behandeling (posttreatment). Dit gevonden effect is dus in het voordeel van de usual care groep waar patiënten zelfstandig hoogintensief moesten oefenen.

Als we binnen studies naar afzonderlijke groepen kijken zien we in alle studies zowel in de interventiegroep als in de controlegroep een verbetering op de HRQoL. Oefenen lijkt dus sowieso te helpen; in het geval van Da Silva heeft gesuperviseerd oefenen grote meerwaarde; in het geval van Seneca wordt deze meerwaarde niet aangetoond.

Beide studies hebben niet naar het bekijken van het behandelingseffect gekeken.

3.6.4.4

Uitkomsten in quasi-RCTs op cruciale uitkomstmaten

Zowel Ellegaard 2013 als Stavropoulos 2013 hebben geen cruciale uitkomstmaten gemeten en gerapporteerd.

3.6.5

Uitkomsten op belangrijke uitkomstmaten

3.6.5.1

Pijn

In zeven studies is gekeken naar het effect van gesuperviseerde oefentherapie op pijn, in vergelijking met usual care. Van de gerandomiseerde studies vond alleen Manning 2014 een significante reductie in pijn in het voordeel van de gesuperviseerde oefentherapie interventie (-14,7, $p < 0.05$, op een schaal van 0-100). Hsieh 2009 vond een significante reductie in pijn in beide groepen

(interventiegroep 3.60 versus 2.70 en controlegroep 2.70 versus 1.79, op een schaal van 0-10), maar rapporteerde niet over verschillen tussen groepen. Da Silva 2013 vond alleen een significante reductie in de interventiegroep (7.15 versus 4.78, $p < 0.05$, op een schaal van 0-10). Bij Seneca vond men hetzelfde in de interventiegroep (33.33 versus 25.68, $p = 0.05$, op een schaal van 0-100). In deze studie werd niet gerapporteerd over de pijnreductie in de controlegroep.

3.6.5.2 Ziekteactiviteit

In twee gerandomiseerde studies is gekeken naar het effect van gesuperviseerde oefentherapie op ziekteactiviteit, in vergelijking met usual care. Seneca 2015 vond een significante verandering tussen groepen van -0.52 , $p = 0.006$ (op een schaal van 0-10; hogere score is meer ziekteactiviteit), maar verschillen binnen groepen waren niet significant tussen T0-T1. Daarentegen vond Strasser 2011 geen significant verschil in mate van ziekteactiviteit binnen de interventiegroep tussen T0-T1. Over ziekteactiviteit in de controlegroep werd niet gerapporteerd.

3.6.5.3 Andere belangrijke uitkomstmaten

Geen van de geïncludeerde studies heeft gerapporteerd over uitstel van operaties, vermindering van medicatiegebruik, afname ziekenhuisopnames, duur ziekenhuisopnames, therapietrouw of veiligheid.

3.6.5.4 Evidence uit andere studies

Met de onderzochte PICOT keken we vooral naar de meerwaarde van gesuperviseerd oefenen. Aangezien we voor de gehanteerde PICOT relatief weinig literatuur vonden, hebben we in tweede instantie (mede op verzoek van partijen) gekeken naar RCTs die verschillende vormen gesuperviseerd oefenen met elkaar hebben vergeleken. Er werden door Panaxea in de search twee studies geïdentificeerd, namelijk die van de Jong 2003/2009 en Lamb 2015. De studie van de Jong was opgezet om te onderzoeken of het veilig is om (intensief) te blijven bewegen zonder dat de RA verergert en ziekteactiviteit toeneemt. In het verleden was namelijk de gedachte dat bewegen bij RA patiënten tot meer gewrichtsschade zou kunnen leiden. Bewegen werd dus afgeraden. Hierin heeft een omslag plaatsgevonden, mede door de studie van de Jong et al. In de studie van de Jong werden 300 personen (237 vrouwen en 63 mannen met RA volgens ARA criteria, gemiddelde leeftijd 54 jaar, gemiddelde ziekteduur 7 jaar, 3 maanden stabiel medicatiegebruik, functionele klasse I, II en III) gerandomiseerd over een hoogintensieve oefengroep (24 maanden, 2 keer per week) en een controlegroep (reguliere fysiotherapie indien nodig). Deze studie scoorde in de cochrane review van Hurkmans 2009 laag (dus goed) op RoB. Er was alleen onduidelijkheid over mogelijke selectieve rapportage. In deze RCT bleek dat langdurige aerobe en spierkrachttraining veilig is wat betreft pijn, ziekteactiviteit en radiologische schade. Mede op basis van deze studie wordt oefentherapie nu aanbevolen in richtlijnen, omdat het een veilige behandeling is. De studie heeft secundair ook naar effectiviteit van de interventies gekeken. Na twee jaar intensief oefenen was 78% van de interventiegroep nog steeds actief in groepjes. De gemiddelde aanwezigheidsratio gedurende de interventieperiode was 74%. Na twee jaar vond de Jong de volgende resultaten: na 6, 12, 18 en 24 maanden follow-up was in de interventiegroep een verbetering te zien op de MACTAR schaal van 1.7, 2.1, 2.0 en 3.6 respectievelijk.¹⁴ In de controlegroep waar patiënten alleen fysiotherapie kregen indien nodig was een geringe verbetering te zien op de MACTAR schaal van 0.3, -0.9, -0.3 en 0.7. Deze verbetering werd niet gezien op de HAQ schaal. Auteurs bediscussieerden de beperkingen van deze schaal om veranderingen op te sporen

¹⁴ MACTAR (McMaster Toronto Arthritis Questionnaire): Dit is een semigestructureerd interview waar naar ervaren verandering in ziekteactiviteit en mogelijkheid om activiteiten uit te voeren die eerder niet lukten. Veranderingen konden variëren van -38 (verslechtering) tot $+38$ punten (verbetering)

bij patiënten met RA (de Jong 2003). Na beëindigen van deze studie is er gekeken naar beklijven van effecten na nog eens 18 maanden FU. Echter, in de gerapporteerde studie is een selectie gemaakt in de interventiegroep voor FU. De onderzoekers hebben gerapporteerd dat 78% nog actief oefende in de interventiegroep na 2 jaar interventie. Binnen deze groep werd een selectief aantal patiënten nog eens 18 maanden gevolgd (de Jong 2009). Na 18 maanden was nog steeds 84% actief (dus 16% was niet meer actief), maar oefende wel op een lagere intensiteit. Zowel bij de actieve als de niet meer actieve deelnemers bleef functioneren (MACTAR score) op gelijk niveau. Wel was er in beide groepen een slechtere score op uithoudingsvermogen (aerobic fitness op ergometer test). Alleen in de nog actieve groep bleef spierkracht op gelijk niveau. In de studie van Lamb 2015 is met name gekeken naar interventies voor RA in de hand, met in de interventiegroep meer supervisie (12 weken oefenen thuis en 6 face-to-face sessies met een beweegspecialist) dan in de controle groep (educatie, spalken, en maximaal 3 face-to-face sessies). Ook zij vonden een positief effect op de Michigan hand function outcome (schaal 0-100; hogere score is beter functioneren): in de controle groep werd een verbetering te zien van 3.6 punten (95% CI 1.5-5.7) en in de interventiegroep een verbetering van 7.9 punten (95% CI 6.0-9.9). Er werden geen nadelige effecten gerapporteerd.

3.7

Conclusie Panaxea

De conclusie van Panaxea luidt: "Er is geen sterk bewijs dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot verbeteringen in kwaliteit van leven of fysiek functioneren, met uitzondering van 1 studie die wel een verbetering vond op kwaliteit van leven (gemeten met de HRQoL). Deze studie had patiënten geïncludeerd met een langere ziekteduur. Aanvullend werd een klein positief effect gevonden op zelfgerapporteerde pijn in de meerderheid van de studies. De kwaliteit van bewijs van alle bevindingen is laag tot zeer laag. Geen studies rapporteerden data over uitstel van operaties, afname in medicatiegebruik, vermindering van ziekenhuisopnames/ opnameduur, therapietrouw of veiligheid.

Het gevonden bewijs in deze systematische review is zwak; er werden maar een paar RCT's geïdentificeerd die voldeden aan de PICOT en de geïncludeerde RCT's hadden veel methodologische beperkingen. Er zijn geen lopende studies geïdentificeerd die verder gaan bijdragen aan het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

Experts benadrukken dat oefenen een belangrijk element in het zorgpad voor RA patiënten is, ondanks de bevinding dat er weinig bewijs is en dit niet specifiek genoeg omschreven staat in richtlijnen."

4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand van wetenschap en praktijk'

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk komen wij, op basis van een bespreking van de in hoofdstuk 3 gepresenteerde uitkomsten van de onderzoekers en andere argumenten en overwegingen, tot een conclusie over de effectiviteit van de gesuperviseerde oefentherapie bij RA.

4.2 Wat hebben we in het verleden gezegd hierover?

In het verleden werd met name discussie gevoerd over de effectiviteit van langdurige oefentherapie bij patiënten met RA. Kortdurende oefentherapie is voor eigen rekening (zelfbetaling of vanuit de aanvullende verzekering). We hebben in 2011 daarom primair gekeken naar de effectiviteit van langdurige oefentherapie bij RA. Het Zorginstituut (destijds CVZ) was van oordeel dat langdurige fysio- en oefentherapie bij chronische artritis, waaronder RA, niet voldeed aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk. Een dergelijke uitspraak over wel/niet voldoen aan stand van de wetenschap en praktijk is niet gedaan over kortdurende oefentherapie. Wel werd in hetzelfde rapport geconcludeerd op basis van literatuur dat kortdurende oefentherapie de aerobe capaciteit verbetert bij patiënten met RA. Dit effect werd niet gevonden op andere uitkomstmaten. De conclusie over kortdurende oefentherapie is gebaseerd op de cochrane review van Hurkmans uit 2009.

In het rapport dat nu voorligt, is op een aantal aspecten afgeweken van de PICOT uit 2011. We vinden nu andere uitkomstmaten cruciaal, namelijk fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Aerobe capaciteit werd tijdens de scoping van de PICOT niet meer als relevante uitkomstmaat gezien. Ook hebben we besloten om verouderde studies (dus studies van voor 2000) niet mee te nemen, aangezien het medicatiebeleid aanzienlijk is veranderd/verbeterd en daarmee ook de patiëntenpopulatie.

4.3 Bespreking relevante aspecten

4.3.1 *Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject*

Het lijkt algemeen geaccepteerd bij verschillende betrokken beroepsgroepen dat oefenen onder begeleiding van een oefentherapeut of fysiotherapeut een meerwaarde heeft voor patiënten met RA. Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Door de komst van de DMARD's en biologicals is er veel veranderd. Deze medicatie is bij de meeste patiënten zeer effectief, waardoor de klachten veel geringer zijn dan vroeger. Toch zijn de richtlijnen consistent in hun aanbeveling dat gesuperviseerde oefentherapie nog steeds een aanvulling is in het zorgtraject voor patiënten met RA. Maar als we kijken naar de achterliggende evidence dan is deze vaak gebaseerd op de cochrane review van Hurkmans (met verouderde studies) en de studies van de Jong (insteek was aantonen veiligheid). Waar het verder aan ontbreekt in de nationale richtlijnen (NHG standaard, NVR richtlijn, KNGF richtlijn) is helderheid over het moment waarop deze interventie moet worden ingezet (bv direct bij diagnose, bij een opvlamming) en wanneer dit dan aangewezen zorg is.

In een gesprek met een expert (reumatoloog) komt naar voren dat het belangrijk is

om onderscheid te maken tussen twee groepen RA patiënten:

1. De patiënten die nieuw gediagnosticeerd worden met RA;
2. De chronische RA patiënten met ernstige gewrichtsschade en veel beperkingen in ADL functioneren.

Het bestaan van die tweede groep is eerder ook al onderschreven door het KNGF, de NVR en het reumafonds.

Deze twee groepen hebben een andere behoefte als het gaat om oefentherapie. Bij de eerste groep gaat het vooral om patiënten op weg te helpen om goed te gaan bewegen, om niet angstig te zijn voor bewegen en om te leren hoe ze oefenen onderdeel kunnen maken van hun dagelijks leven. Hierbij is educatie en motiveren van belang. Zoals de KNGF richtlijn beschrijft is hier het doel om met een kortdurende behandeling de patiënt zelfstandig te kunnen laten functioneren. Bij de tweede groep ervaren patiënten zware functionele beperkingen door hun RA ziekte. Hierbij volstaat het niet om patiënten op gang te helpen, maar hebben patiënten structureel begeleiding nodig. Deze begeleiding kan de oefentherapeut op zich nemen wanneer de patiënt met RA niet in staat is om zelfstandig, of samen met een mantelzorger of zorgverlener anders dan de oefentherapeut, met behulp van het reguliere sportaanbod een adequaat niveau van ADL functioneren te behouden.

We concluderen dat de gevonden studies geen onderzoek hebben gedaan naar de effectiviteit van oefentherapie bij deze twee RA populaties. De geïncludeerde RCT's keken voornamelijk naar patiëntenpopulaties met een langere ziekteduur, die stabiel waren op medicatie en niet te zware functionele beperkingen rapporteerden.

Bovenstaande indeling is gebaseerd op één gesprek met een reumatoloog en dus vooralsnog geen hard gegeven. Tot dusver zijn deze twee groepen niet afzonderlijk beschreven en bevestigd in richtlijnen. Het Zorginstituut is van mening dat professionals hierover moeten nadenken en tot consensus moeten komen over welke groepen RA patiënten, op welk(e) momenten in het ziekteproces aangewezen zijn op oefentherapie onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut. Hierbij zijn status van de gewrichten, mate van functioneren en kwaliteit van leven als indicatie belangrijker dan de onderliggende ziekte diagnose. Hierover zouden vervolgens specifieke aanbevelingen moeten komen in multidisciplinaire richtlijnen.

4.3.2

Claim van de behandeling

Oefentherapie wordt bij patiënten met RA toegepast om het dagelijks functioneren, de kwaliteit van leven en de maatschappelijke participatie te verbeteren. Deze behandeling is veelal kortdurend en heeft als doel om patiënten zelfstandig te kunnen laten functioneren (KNGF factsheet 2016). Oefentherapie kan bestaan uit spierversterkende oefeningen, oefeningen ter bevordering van het uithoudingsvermogen, looptraining en functionele oefenvormen en kan worden gecombineerd met voorlichting over de aandoening en het beloop ervan en advisering ten aanzien van leefstijl, zelfmanagement en verminderen van de angst tot bewegen.

In de meeste richtlijnen ontbreekt het aan een eenduidige omschrijving van de inzet van oefentherapie; er staat niet beschreven wat de optimale behandelvorm, frequentie en doelen moeten zijn. Uit richtlijnen komt naar voren dat er nog onvoldoende bewijs is in welke mate en vorm oefentherapie het meest effectief is. Onduidelijk zijn de volgende aspecten:

- Wie is verantwoordelijk voor de verwijzing (huisarts/reumatoloog);
- Voor welke RA patiënten is dit aangewezen zorg?;

- Beschrijving van het doel van de gesuperviseerde interventie (waarbij aandacht wordt besteed aan onderscheid tussen eigen verantwoordelijk om dagelijks te bewegen en aanvullende rol van de fysio- of oefentherapeut);
 - Omschrijving waaraan een behandelplan tenminste moet voldoen: FITT¹⁵;
 - Beschrijving hoe zelfmanagement en therapietrouw worden bevorderd.
- Dit maakt een vertaling naar de klinische praktijk moeilijk en kan leiden tot ongewenste praktijkvariatie.

4.3.3 *Passend onderzoek*

De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin gesuperviseerde oefentherapie wordt vergeleken met usual care. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. Blinding van de effectbeoordelaar is ook niet mogelijk omdat de patiënt zelf de vragenlijsten invult en dus de effectbeoordelaar is.

4.3.4 *Gunstige effecten, richting van het effect en effectgrootte*

In een enkel geval wijken we iets af van de conclusie van Panaxea. Bij een niet significant effect heeft Panaxea geconcludeerd dat er geen effect is, terwijl soms de puntschatter wel in het voordeel van de interventiegroep ligt. Wij hebben voor het bepalen van het effect in eerste instantie gekeken naar de puntschatters en vervolgens met de GRADE beoordeling aangegeven wat het vertrouwen is in dit gevonden effect. Bij een niet significant effect is gedowngrade op imprecision.

Het Zorginstituut concludeert het volgende. In de gepoolde analyse lijkt het dat gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft op fysiek functioneren, gemeten met de HAQ-DI, in vergelijking met usual care. Echter, in één studie met een duidelijk contrast tussen interventie en controlegroep lijkt er toch een matig effect aanwezig in het voordeel van de gesuperviseerde oefentherapie. Ook op fysiek functioneren gemeten met de AIMS wordt een matig effect gevonden, maar de kwaliteit van al het gevonden bewijs is laag tot zeer laag. Verder lijkt gesuperviseerde oefentherapie een gering (RAQoL) tot groot effect (HRQoL) te hebben op kwaliteit van leven, in vergelijking met usual care direct na het beëindigen van de behandeling, maar de kwaliteit van het gevonden bewijs is opnieuw laag tot zeer laag. Dit in tegenstelling tot één andere studie die juist een positief effect laat zien op de HRQoL in het voordeel van de controle groep, maar ook hier is de kwaliteit van het bewijs zeer laag.

We zijn onzeker dat de positieve effecten op de uitkomstmaten RAQoL en AIMS niet bekliven 13 en 24 weken na het beëindigen van de behandeling. Geen enkele studie heeft beklifeffecten >6 maanden onderzocht.

Door de vele methodologische beperkingen in de studies is er overall weinig vertrouwen in de gevonden effecten. Er zijn maar een beperkt aantal RCT's geïdentificeerd, alle geïncludeerde studies hadden een hoog risico op bias en de omvang van alle studies was zeer gering. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Dit maakte het moeilijk om een goede meta-analyse op basis van grotere groepen patiënten uit te voeren.

4.3.5 *Ongunstige effecten*

Vroeger werd gedacht dat intensief oefenen tot meer gewrichtsschade zou kunnen leiden. In de door ons beoordeelde studies heeft geen enkele studie gerapporteerd over ongunstige effecten. De eerder genoemde studie van de Jong was speciaal

¹⁵ FITT: Frequentie, intensiteit, tijdsduur en type

opgezet om de veiligheid van intensief oefenen (versus minder intensief oefenen) te evalueren. Hier kwamen geen nadelige effecten uit naar voren. De NVR richtlijn schrijft dan ook dat (intensieve) oefentherapie geen nadelige effecten heeft op de ziekteactiviteit, ook niet ten aanzien van radiologische schade (op basis van een systematische review en RCT's zoals die van de Jong 2003/2009).

4.3.6 *De balans van alle overwegingen*

Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Echter, op basis van de gevonden literatuur kunnen we geen antwoord geven op de onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met RA. Er is weinig literatuur gevonden. De geïdentificeerde RCT's waren erg klein van omvang, bevatten veel methodologische beperkingen en hadden een hoog risico op bias. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Beklijfeffecten >6 maanden na het beëindigen van de behandeling is niet onderzocht. Dit alles maakt dat we overall weinig vertrouwen hebben in de gevonden effecten.

Oefentherapie wordt in alle nationale en internationale richtlijnen aanbevolen als behandeling bij RA, maar de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer beperkte evidence. Verder ontbreekt het in de (inter)nationale richtlijnen aan informatie over het moment waarop gesuperviseerde oefentherapie moet worden ingezet, bij welke patiëntengroep met RA dit aangewezen zorg is en waar de behandeling aan moet voldoen (de zogenaamde FITT criteria). Dit brengt het risico met zich mee dat de behandeling zeer gevarieerd wordt ingezet.

Wij concluderen dat het onduidelijk is of gesuperviseerde oefentherapie effectieve zorg betreft bij patiënten met RA. Er is goed methodologisch onderzoek van voldoende omvang nodig om dit aan te tonen. In dit onderzoek moet van te voren worden nagedacht over de RA populatie bij wie deze aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling zo optimaal mogelijk kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

4.4 **Eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk**

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van usual care niet kan worden beschouwd als bewezen effectieve behandeling bij reumatoïde artritis. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met reumatoïde artritis voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Beoordelingsproces en standpunt

5.1 Raadpleging partijen

De conceptrapportage is voorgelegd aan de volgende belanghebbende partijen: Vereniging van Oefentherapeuten Caesar en Mensendieck (VvOCM), het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF), Stichting Keurmerk Fysiotherapie, de Federatie voor Medisch Specialisten (FMS), de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), de Nederlandse Orthopeden Vereniging (NOV), de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA), de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), de Patiëntenfederatie Nederland, het reumafonds, Ieder(in), de Poly-artrose lotgenoten Vereniging, Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa).

We hebben een gezamenlijk geformuleerde reactie ontvangen van het KNGF, de NVR, het reumafonds, de NHPR (Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie) en de VvOCM. Ook hebben we afzonderlijke schriftelijke reacties ontvangen van de VRA, het NHG en Stichting Keurmerk Fysiotherapie.

Naast de geconsulteerde partijen hebben we ook een schriftelijke reactie ontvangen van de Nederlandse Vereniging van hemofiliepatiënten (NVHP) en behandelaren (NVHB).

Alle reacties zijn in bijlage 8 bij het adviesrapport toegevoegd.

Hieronder gaan we in hoofdlijnen in op de ontvangen reacties.

5.2 Reacties conceptstandpunt

Gezamenlijke reactie KNGF, NVR, reumafonds, NHPR, VvOCM

De schriftelijke reactie is grotendeels gericht op de uitgevoerde systematische reviews bij RA en SA. Er zijn opmerkingen over de conclusies van het rapport en de methodologische uitvoering van deze reviews. Zo wordt in de gezamenlijke reactie aangegeven dat de PICOTs in overleg met partijen heeft plaatsgevonden, maar dat dit niet heeft geleid tot overeenstemming. Een meningsverschil zat hem in de inclusiecriteria van RCT's en ging met name over het niet meenemen van RCT's die gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met andere vormen van gesuperviseerde oefentherapie en over de keuze van uitkomstmaten.

Reactie Zorginstituut

De PICOT is al in een vroeg stadium voorgelegd aan alle geconsulteerde partijen. Daarop zijn schriftelijke reacties ontvangen die we hebben meegenomen, indien dit tot aanscherping van de voorliggende onderzoeksvraag zou leiden. We hebben de definitieve PICOT aan alle partijen teruggekoppeld en uitgebreid beargumenteerd waarom we opmerkingen wel of niet hebben meegenomen met de benodigde argumentatie.

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk volgen wij de principes van evidence based medicine (EBM). Onze werkwijze hebben wij vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (ZIN, publicatienummer 2014116583). In dit rapport staat beschreven dat we een nieuwe interventie altijd vergelijken met de standaard

(huidige) zorg. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keus behandeling, waarvan de effectiviteit vaststaat. In het voorliggende rapport is de onderzoeksvraag of oefenen onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut effectief is ten opzichte van gebruikelijke zorg, placebo of geen behandeling en daarmee een meerwaarde heeft voor de RA patiënt. De enige vergelijking die een antwoord kan geven op de onderzoeksvraag is dan een vergelijking met een behandeling zonder fysio- of oefentherapie. Omdat dit punt wel is benoemd tijdens de scoping en we voor de gehanteerde PICOT relatief weinig literatuur vonden, hebben we in tweede instantie alsnog ter aanvulling gekeken naar RCT's die verschillende vormen van gesuperviseerd oefenen met elkaar hebben vergeleken. Hierover is gerapporteerd in het rapport. De resultaten uit deze studies hebben niet geleid tot een andere eindconclusie over de effectiviteit.

In de concept PICOT die aan partijen werd voorgelegd hadden wij als cruciale uitkomstmaten fysiek functioneren, pijn en kwaliteit van leven voorgesteld, omdat wij deze uitkomsten relevant vinden voor patiënten. Partijen gaven aan dat zij fysiek functioneren een relevante uitkomstmaat vonden. Omdat de pijn vooral door medicatie wordt beïnvloed vonden partijen dit geen relevante uitkomstmaat. Over kwaliteit van leven was geen discussie. Wij hebben er daarom voor gekozen om o.a. fysiek functioneren en kwaliteit van leven als cruciale uitkomstmaten mee te nemen. Hierop is de conclusie over effectiviteit gebaseerd. Ziekteactiviteit en pijn zijn als belangrijke uitkomstmaten meegenomen in de beoordeling en de resultaten hiervan hebben we narratief beschreven.

Aanbevelingen in (inter)nationale richtlijnen en weging van expert opinion zijn niet meegenomen in de beoordeling.

Reactie Zorginstituut

We hebben de (inter)nationale richtlijnen beoordeeld en daarbij bekeken op welke literatuur de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ook op grond van de wetenschappelijke onderbouwing van aanbevelingen in deze richtlijnen constateren wij dat gesuperviseerde oefentherapie niet voldoende bewezen effectief is. In de uitvoering van de systematische reviews heeft Panaxea een tweetal inhoudelijke experts geraadpleegd. Aanvullend heeft het Zorginstituut contact gehad met inhoudelijke experts over de interpretatie van de uitkomsten. Verder geven we experts/koepels in deze consultatieronde de gelegenheid om te reageren op het rapport en de systematische review. We delen de mening dan ook niet dat richtlijnen en expert opinion niet zijn meegewogen in de beoordeling.

De partijen zijn verheugd over de mogelijkheden voor een traject rondom voorwaardelijke toelating.

Reactie Zorginstituut

Wij gaan graag in overleg hierover.

In een bijlage bij de gezamenlijke reactie van de genoemde partijen zijn nog een aantal specifieke opmerkingen gemaakt over het niet meenemen van bepaalde studies in de beoordeling.

1) Partijen onderschrijven dat medicatiebeleid drastisch is veranderd sinds 2000 en dat veel patiënten minder gevolgen ervaren door de ziekte vanwege betere controle van ziekteactiviteit. Maar dit is niet het geval bij 100% van de patiënten. Een zeer recente Nederlandse studie gericht op een geïndividualiseerde medicamenteuze behandeling laat zien dat nog steeds een grote groep (40%) geen volledige remissie bereikt. Daarnaast is uit meerdere studies gebleken dat patiënten met RA ook na

het jaartal 2000 nog steeds minder lichamenlijk actief zijn in vergelijking met de gezonde populatie en dat gesuperviseerde oefentherapie hierin een belangrijke rol kan spelen.

2) In de systematische review RA is ervoor gekozen om studies van voor 2000 niet mee te nemen. Specifieke studies (van den Ende 1996, Harkcom 1985 en Hakkinen 1997) hadden volgens de partijen wel meegenomen moeten worden.

3) Ook geven partijen aan dat er één RCT (Lamb 2015) met goede kwaliteit onterecht is geëxcludeerd. Deze trial is geëxcludeerd omdat in de usual care groep maximaal drie oefentherapie sessies toegestaan waren (in review Panaxea was 1 sessie toegestaan). Echter, het mediane aantal sessies dat de deelnemers in de usual care uiteindelijk hebben gevolgd gedurende deze trial is 1.

Reactie Zorginstituut op ad 1)

Dit geeft eigenlijk opnieuw het belang aan om te komen tot goed methodologisch onderzoek waarin wordt onderzocht bij welke deelpopulatie RA patiënten, in welke fase van het ziekteproces, bij welke symptomen, gesuperviseerde oefentherapie wel bewezen effectief kan zijn.

Reactie Zorginstituut op ad 2)

Studies van voor 2000 zijn geëxcludeerd in de systematische review, omdat de invulling van het zorgtraject voor patiënten met RA aanzienlijk is veranderd door de komst van nieuwe medicatie, zoals DMARD's en biologicals. Hierdoor is ook de rol van de fysio- en oefentherapeut in het zorgtraject anders geworden. Wij hebben in deze systematische review naar de huidige praktijkvoering gekeken.

Desondanks hebben we de aangedragen studies bestudeerd, maar dit leidt niet tot een andere eindconclusie over de effectiviteit.

- *van den Ende 1996. Deze studie is meegenomen in de cochrane review van Hurkmans 2009. De patiënten zijn geïncludeerd op basis van de 1987 ACR criteria, leeftijd tussen de 20-70 jaar en stabiel op medicatie in afgelopen 3 maanden. De geïncludeerde patiënten (n=100) werden ingedeeld in vier groepen: groep 1 (n=25) ontving intensieve dynamische groepstraining, groep 2 (n=25) ontving ROM/ isometrische oefeningen in groepsverband, groep 3 (n=25) ontving ROM/ isometrische oefeningen individueel en groep 4 (n=25) ontving instructies voor thuisoefenen. De oefentherapie duurde 12 weken en werd gesuperviseerd door een fysiotherapeut. Dagelijks functioneren is gemeten met de HAQ (0-3 score). Tussen-groeps verschillen zijn niet gerapporteerd, binnen-groeps verschillen wel. De auteurs vonden na 12 weken geen significante verschillen op de HAQ in alle vier de groepen (pre – post score). Ook na 24 weken follow-up werden deze verschillen niet gevonden. Hetzelfde geldt voor de objectieve maten voor functioneren die de auteurs hebben meegenomen in de studie (looptest, knijpkrachttest en opstaan uit een stoel test). Als we vervolgens kijken naar de kwaliteit van de studie, dan zien we dat de auteurs van de cochrane review Risk of Bias (RoB) hebben beoordeeld en tot de conclusie komen dat er veel onduidelijkheid is over mate van RoB (er is veel onduidelijkheid over allocation concealment, blinding, selectieve reporting). Verder is de studie van kleine omvang; vier groepen met in alle groepen 25 patiënten.*
- *Harkcom 1985. Deze studie is meegenomen in de cochrane review van Hurkmans 2009. De patiënten (alleen vrouwen) zijn geïncludeerd op basis van een diagnose RA, ARA functionele klasse 2 en stabiel op medicatie. De geïncludeerde patiënten (n=20) werden ingedeeld in vier groepen: groep 1 (n=4), groep 2 (n=3) en groep 3 (n=4) ontvingen allen dynamische oefentherapie in groepsverband (fietsen op een ergometer) en de controlegroep (n=6) ontving geen oefentherapie. De oefentherapie duurde 12 weken en werd gesuperviseerd door studenten oefentherapie. Het verschil in*

groepen 1-3 zat hem in de tijd per sessie, waarbij de sessies in groep 3 het langst waren. Functioneren is gemeten met de Functional Status Index (gestructureerd interview). De auteurs concludeerden dat er geen duidelijke trend (verbetering) aanwezig was op de FSI binnen de vier groepen na 12 weken. De auteurs van de cochrane review hebben RoB beoordeeld en komen tot de conclusie dat er een hoog risico op bias is (er is veel onduidelijkheid over allocation concealment, blinding, selectieve reporting en er is hoog risico op bias bij incomplete outcome data). Verder is de studie van zeer kleine omvang.

- *Hakkinen 1997. Deze studie is geëxcludeerd in de cochrane review, omdat er in de studie niet gerapporteerd is over de frequentie van de oefentherapie.*

Reactie Zorginstituut op ad 2)

Hieronder bespreken we de aangedragen studie van Lamb 2015.

- *Lamb 2015. Er is discussie gevoerd over het wel of niet includeren van deze studie. Een aantal argumenten hebben geleid tot het niet meenemen van deze studie. De interventie in de studie is in 2 op de 3 patiënten uitgevoerd door een ergotherapeut en slechts in 1 op de 3 patiënten door een fysiotherapeut, waardoor het onduidelijk is of deze interventie wel gezien kan worden als een oefentherapeutische interventie. Verder gaat het om een vergelijking gesuperviseerde oefentherapie versus gesuperviseerde oefentherapie, met in de interventiegroep meer supervisie (12 weken oefenen thuis en 6 face-to-face sessies met een beweegspecialist) dan in de controle groep (educatie, spalken, en maximaal 3 face-to-face sessies). De mediaan van aantal gesuperviseerde sessies in de controlegroep ligt weliswaar op 1, maar er zijn ook veel patiënten die meerdere sessies gesuperviseerde oefentherapie hebben ontvangen in de controlegroep, waardoor het contrast tussen de interventiegroep en controlegroep erg klein is. Op basis van deze argumenten is de studie geëxcludeerd in de initiële analyse. Vanwege de eerder genoemde discussie over het meenemen van studies die verschillende vormen van gesuperviseerde oefentherapie met elkaar hebben vergeleken, hebben we deze studie ter aanvulling wel alsnog beschreven in ons rapport (paragraaf 3.6.5.4). In deze studie zijn hand functioneren (MHQ, schaal 0-100; hogere score is beter functioneren) en kwaliteit van leven gemeten (SF-12, PCS, schaal van 0-100; hogere score is betere kwaliteit van leven). De auteurs vonden een positief effect van gesuperviseerd oefenen op functioneren van de handen en kwaliteit van leven, met een groter effect in de interventiegroep met meer supervisie. In de controlegroep (met minimale supervisie) was een verbetering te zien van 4.04 (95%CI 2.17-5.91) na 4 maanden en 3.56 (1.45-5.68) na 12 maanden op overall functioneren van beide handen. In de interventiegroep (met meer supervisie) was een verbetering te zien van 8.73 (6.83-10.64) na 4 maanden en 7.93 (5.98-9.88) na 12 maanden. Vergelijkbare resultaten werden gevonden op de MHQ ADL die gaat over de mogelijkheid tot het uitvoeren van ADL taken met beide handen. Er is in de studie geen klinische relevantie bepaald vooraf, maar de gerapporteerde verbeteringen zijn <10% op een schaal van 0-100 en daarmee klein. Op kwaliteit van leven was in de controlegroep (met minimale supervisie) een verbetering te zien van 0.91 (95%CI 0.03-1.80) na 4 maanden en 0.03 (95%CI -0.96-1.03) na 12 maanden. In de interventiegroep was een verbetering te zien van 2.04 (95%CI 1.01-3.08) na 4 maanden en 1.19 (95%CI 0.23-2.14) na 12 maanden. Op een schaal van 0-100 vinden we dit zeer kleine verbeteringen. Als we vervolgens kijken naar de kwaliteit van de studie (RoB) dan komen we tot de conclusie dat er een hoog risico is op bias door niet blinderen van personeel en patiënten en dat er hoge mate van selectieve uitval is (>10%) in de interventiegroep. Uitval is wel goed*

beschreven en er is ITT analyse uitgevoerd. Op basis van bovenstaande informatie concluderen we dat deze resultaten niet leiden tot een andere eindconclusie over het voorliggende effectiviteitsvraagstuk.

Reactie Stichting Keurmerk Fysiotherapie

De stichting sluit zich in de schriftelijke reactie aan bij de kanttekeningen in de brief van het KNGF, NVR, reumafonds en de VvOCM, met name voor de aandoeningen RA en SA.

Reactie Zorginstituut

Wij zijn hierboven uitgebreid ingegaan op deze brief.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen

De VRA onderschrijft het probleem dat er onvoldoende evidence is voor effectiviteit van (kortdurende) oefentherapie bij RA, vanwege zwakke studies, met onduidelijke uitkomstmaten en een grote variabiliteit van studiepopulaties. Ook onderschrijft de VRA de twee benoemde RA populaties. Ze adviseren om met name patiënten met al lang bestaande RA de mogelijkheid te bieden om beperkt gebruik te maken (bv. 6 behandelsessies) van fysio- en oefentherapie, ondanks het ontbreken van harde evidence. Ze juichen daarom een voorwaardelijk toelatingstraject toe voor deze populatie. Ze geven hierbij nog aan dat ze geen reden zien voor langdurige oefentherapie.

Reactie Zorginstituut

In de gevonden studies is helaas geen onderscheid gemaakt tussen de genoemde twee groepen en gaat het met name om patiënten die al sinds langere tijd RA klachten hebben, maar in de onderzoekssetting goed onder controle zijn op medicatie, niet al te veel functionele beperkingen hebben en geen comorbiditeit hebben. Toekomstige studies zouden juist ook naar deze uitgesloten populaties moeten kijken. We gaan daarom graag met betrokken partijen in gesprek over de mogelijkheden voor een voorwaardelijk toelatingstraject.

Reactie Nederlands Huisartsen Genootschap

Het NHG heeft geen opmerkingen en geeft aan dat het standpunt bij de huidige NHG-standaarden aansluit.

Reactie Zorginstituut

Wij bedanken het NHG voor haar reactie.

Reactie Nederlandse Vereniging van hemofiliepatiënten en behandelaren

Volgens de NVHP en NVHB zijn er 350 patiënten met hemofilie met een indicatie voor langdurige fysiotherapie. De NVHP en NVHB zijn van mening dat het Zorginstituut nog steeds te veel uitgaat van de principes van EBM en RCT's en dat Panaxea hier twijfels over uitspreekt in hun rapporten. Ze geven aan dat het veld door de aard van de interventie niet of slechts gedeeltelijk kan voldoen aan deze principes. De NVHP en NVHB verwachten dat juist het langdurig behandelen van hemofilie patiënten tot grote substitutiewinsten kan leiden vanwege de hoge prijs voor stollingsfactoren voor hemofilie. De NVHP en NVHB vinden dit voldoende om langdurige fysiotherapie voor patiënten met hemofilie weer toe te laten of voorwaardelijk toe te laten tot het pakket.

Reactie Zorginstituut

De vraag van de minister was om te kijken naar de effectiviteit van oefentherapie onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut bij patiënten met RA. In de uitvoering van deze onderzoeksvraag hebben we ons niet gericht op

hemofiliepatiënten. De geïncludeerde studies hebben alleen gekeken naar RA populaties. Bij RA zijn RCT's mogelijk en nodig. In deze RCT's moet in eerste instantie de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie worden aangetoond, vervolgens wordt beoordeeld of deze interventie doelmatig kan worden ingezet. Dit is ons inziens ook wat Panaxea bedoeld in haar rapport.

5.3 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR op 12 december 2016. Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat er te weinig onderbouwing uit goed onderzoek is om nu te kunnen concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie effectief is ten opzichte van usual care bij patiënten met RA. Derhalve heeft gesuperviseerde oefentherapie vooralsnog geen bewezen meerwaarde ten opzichte van usual care. De WAR is verder van mening dat er te weinig vertrouwen is in het bestaande onderzoek en dat daarom goed opgezet, gerandomiseerd onderzoek nodig is om de voorliggende onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Daarbij moet goed worden nagedacht over de populatie in kwestie en een zo optimaal mogelijke inzet van de interventie.

In de consultatie hebben partijen aangegeven dat we bepaalde studies mee hadden moeten nemen. We hebben hier uitgebreid naar gekeken (zie paragraaf 5.2). De schriftelijke reacties van partijen in de consultatie en onze reflectie hierop hebben we opnieuw voorgelegd aan de WAR. De WAR was het eens met onze analyse en conclusies over de aangedragen literatuur en zag op basis van deze aanvullende informatie geen aanleiding om het eerder ingenomen standpunt te verlaten.

5.4 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert dat gesuperviseerde oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij patiënten met reumatoïde artritis niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

6 Voorwaardelijke toelating tot het pakket

6.1 Bevoegdheid minister

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket. Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

6.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

In het huidige vergoedingensysteem komt kortdurende oefentherapie voor eigen rekening (zelfbetaling of vergoeding vanuit aanvullende verzekering) en kan alleen langdurige oefentherapie vergoed worden uit het basispakket, mits de aandoening staat op de zogenaamde Chronische lijst. RA staat sinds een aantal jaren niet meer op de Chronische lijst en is daarmee uitgesloten zorg. Wel zou deze langdurige oefentherapie weer kunnen instromen als voldaan wordt aan de pakketcriteria (waaronder aantonen effectiviteit). Voorwaardelijke toelating is alleen mogelijk voor zorg die niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daardoor niet uit het basispakket betaald kan worden, en niet vanwege andere -wettelijke- beperkingen. Dit betekent dat langdurige oefentherapie bij RA patiënten met ernstige functionele beperkingen en comorbiditeit (groep 2, zoals beschreven in paragraaf 4.3.1) een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating. Het moet haalbaar zijn om in vier jaar tijd een goede gerandomiseerde studie op te zetten. Hierover heeft het Zorginstituut in het verleden al gesprekken gevoerd met partijen. Als partijen nog steeds het belang hiervan inzien zijn is het Zorginstituut bereid deze gesprekken te continueren. Binnen de huidige VT-procedure geldt dit vooralsnog niet voor kortdurende oefentherapie (het is uitgesloten zorg). Op 19 december 2016 is ons systeemadvies fysio –en oefentherapie. "*Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg.*" vastgesteld. Als de Minister besluit om dit advies over te nemen, kan voorwaardelijke toelating voor kortdurende oefentherapie opnieuw overwogen worden. Hierbij moet te zijner tijd gekeken worden of deze behandeling aan de overige voorwaarden voor voorwaardelijke toelating voldoet.

Bijlage 1: Resultaten cochrane review 2009

Deze cochrane review van Hurkmans et al includeerde 8 RCTs. In 4 studies werden patiënten geselecteerd vanuit klinieken, in 1 studie uit zowel klinieken als uit de community en in 3 studies vanuit ziekenhuisregistraties. In 5 studies werd een mono-dynamisch oefenprogramma vergeleken met geen oefentherapie (n=2), ROM oefeningen (n=1), ROM oefeningen en isometrische oefeningen of instructies op papier (n=1) of fysiotherapie indien nodig (n=1). In 3 studies werden multi-dynamische oefenprogramma's vergeleken met niet oefenen (n=2) of ROM oefeningen (n=1). In 4 studies werd de dynamische oefentherapie geleverd door de fysiotherapeut, in 1 studie door een bijna afgestudeerde student in bewegkunde en in 3 studies was niet duidelijk of er supervisie plaatsvond en welk professe dit voor z'n rekening nam. De cochrane review vond de volgende resultaten direct na het beëindigen van de behandeling:

- Kortdurende landbased training gericht op uithoudingsvermogen: positief effect op aerobe capaciteit (effectsize 0.99, 95% CI 0.29; 1.68), matige kwaliteit van bewijs. Er is geen bewijs voor een positief effect op functioneren of kracht.
- Kortdurende landbased training gericht op uithoudingsvermogen en kracht: positief effect op aerobe capaciteit en spierkracht (effectsize 0.47, 95%CI 0.01; 0.93), matige kwaliteit van bewijs. Er is geen bewijs voor een positief effect op functioneren.
- Kortdurende waterbased training gericht op uithoudingsvermogen: positief effect op functioneren en aerobe capaciteit, lage kwaliteit van bewijs. Er is geen bewijs voor een positief effect op kracht.
- Langdurige landbased training gericht op uithoudingsvermogen en kracht: positief effect op aerobe capaciteit en spierkracht, matige kwaliteit van bewijs. Er is conflicterend bewijs voor effecten op functioneren.

Kwaliteit van leven werd in geen enkele studie gemeten (met uitzondering van de Jong die de EQ-5D heeft meegenomen). Bij 3 studies werden vervolgmetingen gedaan, maar hier werden geen positieve effecten op gerapporteerd. Op basis van alle studies lijkt dynamische oefentherapie een veilige behandeling. In de discussie geven ze aan dat het nog onduidelijk is of de dynamische oefentherapie wel of niet onder supervisie moet plaatsvinden. Hiervoor is volgens de auteurs aanvullend onderzoek nodig.

Bijlage 2: Overzicht van standpunten verzekeraars

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
<p>Aetna http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0325.html</p>	<p>Amerikaanse verzekeraar</p>	<p>Aetna considers physical therapy medically necessary when this care is prescribed by a chiropractor, DO, MD, nurse practitioner, podiatrist or other health professional qualified to prescribe physical therapy according to State law in order to significantly improve, develop or restore physical functions lost or impaired as a result of a disease, injury or surgical procedure, and the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The member's participating physician or licensed health care practitioner has determined that the member's condition can improve significantly based on physical measures (eg, active range of motion (AROM), strength, function or subjective report of pain level) within one month of the date that therapy begins or the therapy services proposed must be necessary for the establishment of a safe and effective maintenance program that will be performed by the member without ongoing skilled therapy services. These services must be proposed for the treatment of a specific illness or injury; <i>and</i> • The PT services provided are intended to cover only episodes of therapy for situations where there must be a reasonable expectation that a member's condition will improve significantly in a reasonable and generally predictable period of time; <i>and</i> • PT services must be ordered by a physician or other licensed health care practitioner and performed by a duly licensed and certified, if applicable, PT provider. All services provided must be within the applicable scope of practice for the provider in their licensed jurisdiction where the services are provided; <i>and</i> • The services provided must be of the complexity and nature to require that they are performed by a licensed professional therapist or provided under their direct supervision by a licensed ancillary person as permitted under state laws. Services may be provided personally by physicians and performed by personnel under their direct supervision as permitted under state laws. As physicians are not licensed as physical therapists, they may not directly supervise physical therapy assistants; <i>and</i> • PT must be provided in accordance with an ongoing, written plan of care that is reviewed with and approved by the treating physician in accordance with applicable state laws and regulations. The PT plan of care should be of such sufficient detail and include appropriate objective and subjective data to demonstrate the medical necessity of the proposed treatment (see appendix for documentation requirements). <p>Physical therapy in asymptomatic persons or in persons without an identifiable clinical condition is considered not medically necessary. Physical therapy in persons whose condition is neither regressing nor improving is considered not medically necessary.</p> <p>Once therapeutic benefit has been achieved, or a home exercise program could be used for further gains, continuing supervised physical therapy is not considered medically necessary.</p>	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Anthem https://www.anthem.com/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_a051172.htm	Amerikaanse verzekeraar	<p>This document addresses physical therapy (PT) services, skilled services which may be delivered by a physical therapist or other health care professional acting within the scope of a professional license. Physical therapy is used for both rehabilitation and habilitation.</p> <p>Rehabilitative services are intended to improve, adapt or restore functions which have been impaired or permanently lost as a result of illness, injury, loss of a body part, or congenital abnormality involving goals an individual can reach in a reasonable period of time. Benefits will end when treatment is no longer medically necessary and the individual stops progressing toward those goals.</p> <p>Habilitative services are intended to maintain, develop or improve skills needed to perform activities of daily living (ADLs) or instrumental activities of daily living (IADLs) (see definitions) which have not (but normally would have) developed or which are at risk of being lost as a result of illness, injury, loss of a body part, or congenital abnormality. Examples include therapy for a child who is not walking at the expected age.</p> <p>The terms "physical therapy" and "physiotherapy" are synonymous.</p> <p>Note: The availability of rehabilitative and/or habilitative benefits for these services, state and federal mandates, and regulatory requirements should be verified prior to application of criteria listed below. Benefit plans may include a maximum allowable physical therapy benefit, either in duration of treatment or in number of visits. When the maximum allowable benefit is exhausted, coverage will no longer be provided even if the medical necessity criteria described below are met.</p>	
Cigna https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0096_coveragepositioncriteria_physical_therapy.pdf	Amerikaanse verzekeraar	<p>Cigna covers a physical therapy evaluation as medically necessary for the assessment of a physical impairment. Cigna covers a prescribed course of physical therapy by an appropriate healthcare provider as medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The program is designed to improve lost or impaired physical function or reduce pain resulting from illness, injury, congenital defect or surgery. • The program is expected to result in significant therapeutic improvement over a clearly defined period of time. • The program is individualized, and there is documentation outlining quantifiable, attainable treatment goals. <p>Cigna does not cover physical therapy for the following as they are excluded from many benefit plans and considered not medically necessary when used for these purposes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment provided to prevent or slow deterioration in function or prevent reoccurrences • treatment intended to improve or maintain general physical condition • long-term rehabilitative services when significant therapeutic improvement is not expected • when a home exercise program can be utilized to continue therapy <p>Page 3 of 25 Coverage Policy Number: 0096</p> <ul style="list-style-type: none"> • physical therapy that duplicates services already being provided as part of an authorized therapy program through another therapy discipline (e.g., occupational therapy) or services provided in another therapy environment (e.g., aquatic therapy does not duplicate therapy provided on land) 	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>Cigna does not cover the following treatments/programs because they are considered to be nonmedical, educational or training in nature and thus are not medically necessary. In addition, these treatments/programs are specifically excluded under many benefit plans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • back school • group physical therapy (because it is not one-on-one, individualized to the specific person's needs) • services for the purpose of enhancing athletic performance or for recreation • vocational rehabilitation programs and any program with the primary goal of returning an individual to work • work hardening programs 	
<p>Premera Blue Cross https://www.premera.com/medicalpolicies/8.03.502.pdf</p>		<p>PT, including medical massage therapy services may be considered medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient has a documented condition causing physical functional impairment, or disability due to disease, illness, injury, surgery or physical congenital anomaly that interferes with Activities of Daily Living (ADLs) and -The patient has a reasonable expectation of achieving measurable improvement in a reasonable and predictable period of time based on specific diagnosis related treatment/therapy goals and - Due to the physical condition of the patient, the complexity and sophistication of the therapy and the therapeutic modalities used; the judgment, knowledge, and skills of a qualified PM&R PT or medical massage therapy provider are required. A qualified provider is one who is licensed where required and performs within the scope of licensure and - PT and/or medical massage therapy services provide specific, effective, and reasonable treatment for the member's diagnosis and physical condition consistent with a detailed plan of care. <p>PM&R PT and/or medical massage therapy services must be described using standard and generally accepted medical/physical/massage therapy/rehabilitation terminology. The terminology should include objective measurements and standardized tests for strength, motion, functional levels and pain. The plan should include training for selfmanagement for the condition(s) under treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Services provided that are not part of a therapy plan of care, or are provided by unqualified staff are not covered. 	
<p>https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201608010000/832.112.31.pdf</p>		<p>Die Kosten folgender Leistungen werden übernommen, wenn sie auf ärztliche Anordnung hin von Physiotherapeuten und Physiotherapeutinnen im Sinne der Artikel 46 und 47 KVV oder von Organisationen im Sinne von Artikel 52 a KVV und im Rahmen der Behandlung von Krankheiten des muskuloskeletalen oder neurologischen Systems oder der Systeme der inneren Organe und Gefässe, soweit diese der Physiotherapie zugänglich sind, erbracht werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Massnahmen der physiotherapeutischen Untersuchung und der Abklärung; b. Massnahmen der Behandlung, Beratung und Instruktion: <ol style="list-style-type: none"> 1. aktive und passive Bewegungstherapie, 2. manuelle Therapie, 3. detonisierende Physiotherapie, 4. Atemphysiotherapie (inkl. Aerosolinhalationen), 5. medizinische Trainingstherapie, 	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>6. lymphologische Physiotherapie, 7. Bewegungstherapie im Wasser, 8. Physiotherapie auf dem Pferd bei multipler Sklerose, 9. Herz-Kreislauf-Physiotherapie, 10. Beckenboden</p> <p>c. Physikalische Massnahmen: 1. Wärme- und Kältetherapie, 2. Elektrotherapie, 3. Lichttherapie (Ultraviolett, Infrarot, Rotlicht) 4. Ultraschall, 5. Hydrotherapie, 6. Muskel- und Bindegewebsmassage.</p> <p>1bis Massnahmen nach Absatz 1 Buchstaben b Ziffern 1, 3-5, 7 und 9 können in Einzel- oder Gruppentherapie durchgeführt werden.</p> <p>1ter Die medizinische Trainingstherapie beginnt mit einer Einführung in das Training an Geräten und ist maximal drei Monate nach der Einführung abgeschlossen. Der medizinischen Trainingstherapie geht eine physiotherapeutische Einzelbehandlung voran.</p> <p>2 Die Versicherung übernimmt je ärztliche Anordnung die Kosten von höchstens neun Sitzungen, wobei die erste Behandlung innert fünf Wochen seit der ärztlichen Anordnung durchgeführt werden muss.</p> <p>3 Für die Übernahme von weiteren Sitzungen ist eine neue ärztliche Anordnung erforderlich.</p> <p>4 Soll die Physiotherapie nach einer Behandlung, die 36 Sitzungen entspricht, zu Lasten der Versicherung fortgesetzt werden, so hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin dem Vertrauensarzt oder der Vertrauensärztin zu berichten und einen begründeten Vorschlag über die Fortsetzung der Therapie zu unterbreiten. Der Vertrauensarzt oder die Vertrauensärztin prüft den Vorschlag und beantragt, ob, in welchem Umfang und für welche Zeitdauer bis zum nächsten Bericht die Physio-therapie zu Lasten der Versicherung fortgesetzt werden kann.</p> <p>5 Bei Versicherten, welche bis zum vollendeten 20. Altersjahr Anspruch auf Leistungen nach Artikel 13 des Bundesgesetzes vom 19. Juni 1959 über die Invaliden-versicherung haben, richtet sich die Kostenübernahme für die Fortsetzung einer bereits begonnenen Physiotherapie nach dem vollendeten 20. Altersjahr nach Absatz 4</p>	

Bijlage 3: Systematische review Panaxea

Systematic review of supervised physical exercise therapy for patients with rheumatoid arthritis

22.11.2016

Prepared by:

Dr. Janne Mewes
Drs. Piet de Bekker
Dr. Daniël Bossen
Dr. Lotte Steuten

Reviewed by:

Dr. Yvonne van Eijk-Hustings
Dr. Myrthe van Vilsteren
Prof.dr. Bert Vrijhoef



zorg  uldig advies

Table of contents

- 1 Introduction..... 4**
- 1.1 Background and motivation 4
- 1.2 Research question 4
- 2 Methods..... 5**
- 2.1 PICOT..... 5
- 2.2 Search methods 6
- 2.3 Data collection 7
- 2.4 Analyses 7
- 2.5 Expert input 9
- 3 Results..... 10**
- 3.1 Study inclusion..... 10
- 3.2 Description of studies 12
- 3.3 Risk of bias in included studies 14
- 3.4 Results of meta-analyses / effects on crucial outcome measures 16
- 3.5 Effects on important outcome measures 26
- 4 Discussion and Conclusion 28**
- 4.1 Summary of findings 28
- 4.2 Methodological limitations..... 30
- 4.3 Generalisability of results 31
- 4.4 Comparability of findings to previous studies and guidelines..... 31
- 4.5 Ongoing and future research..... 31
- 4.6 Conclusion..... 32
- References..... 33**
- Appendices..... 36**
- Appendix 1: Excluded studies and reasons for exclusion..... 36
- Appendix 2: In- and exclusion criteria 43
- Appendix 3: Characteristics of physiotherapy..... 45
- Appendix 4: Outcome measures and results 51
- Appendix 5: Risk of bias..... 56
- Appendix 6: Grading of outcome measures that were pooled (50-Foot Walk, grip strength, HAQ-DI, HRQoL)..... 60
- Appendix 7: Grading of crucial outcome measures that were not pooled 62
- Appendix 8: GRADE profile..... 64

Abbreviations

AIMS	Arthritis Impact Measurement Scale
DAS-28	28-joint disease activity score
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HRQoL	Health-related quality of life
RA	Rheumatoid arthritis
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
ROM	Range of motion
ZIN	Zorginstituut Nederland / Dutch Health Care Authority

1 Introduction

1.1 Background and motivation

Rheumatoid arthritis is characterized by inflammation of the joints, which causes pain and stiffness, and potentially culminates in permanent joint damage over time. These symptoms cause patients with rheumatoid arthritis to experience difficulties with daily activities, such as a writing or turning on a water tap. Previous research shows that exercise, especially high intensity exercise, has beneficial effects on muscular strength and endurance without having an adverse effect on the disease itself.

The Dutch Minister of Health, in early 2016, asked ZIN to re-issue an opinion on the possibilities for substitution of care in physical and exercise therapy. To objectively substantiate an opinion, ZIN commissioned a (renewed) systematic review, building on the 2009 Cochrane review by Hurkmans et al., the results of which are presented in this report.

1.2 Research question

The research question that this report aims to answer is “Is exercise therapy under the supervision of a physical therapist or exercise therapist effective in patients with rheumatoid arthritis compared to usual care?”

2 Methods

The research question will be answered by conducting a systematic literature review including meta-analysis and subgroup analyses.

2.1 PICOT

The research question “Is active exercise therapy under the supervision of a physical therapist or exercise therapist effective in patients with rheumatoid arthritis compared to usual care” is operationalised as outlined in table 1 below. The PICOT-scheme builds to some extent on the Cochrane review by Hurkmans et al. (2009). Deviations from this are detailed below.

Table 1: PICOT scheme

	Criteria	Additional information
Patients	Patients with rheumatoid arthritis (diagnosis according to ACR/EULAR or ARA criteria ¹) 18 years or older	
Intervention	Supervised physical exercise therapy, aiming at improving and/or maintaining muscle strength, aerobic capacity, mobility, balance, the performance of daily activities, and quality of life. At least two sessions need to be supervised. Interventions consisting of several different modalities (exercise, education, motivational therapy, coping strategies) were included when active exercise was the main focus. Interventions directed exclusively on the hands were also included.	Excluded were the following forms of interventions: inpatient rehabilitation, balneotherapy, passive stretching, Pilates, Tai Chi, McKenzie training, yoga, kinetic exercises, massage, and passive Range of Motion (ROM) exercise.
Comparator	Either no intervention, an intervention other than physical exercise, a waitlist control group, or home-based physical exercise with a maximum of one supervised session, or exercise advice.	The choice for a maximum of one session was made as home based exercise can include one supervised instruction session at the start of the program.
Outcome measures	Defined “crucial” outcome measures are: Physical functioning and quality of life (mainly the physical functioning domains). Defined “important” outcome measures are: Delay of surgery, reduction of medication, reduction in hospital admissions, compliance, safety, pain, and disease activity (Richards and De Wit, 2012)	For crucial outcome measures, meta-analyses were conducted. Important outcome measures were described.
Timing	End of active treatment (short-term effect) Six months or more after treatment (sustained effect)	

¹ The ARA criteria preceded the 2010 ACR/EULAR criteria. In the ACR/EULAR criteria set, classification as ‘definite RA’ is based on the confirmed presence of synovitis in at least one joint, absence of an alternative diagnosis better explaining the synovitis, and achievement of a total score of 6 or greater (of a possible 10) from the individual scores in four domains: number and site of involved joints, serological abnormality, elevated acute-phase response and symptom duration. Compared to ARA, the ACR/EULAR criteria have done away with features typical of late disease, namely symmetry, rheumatoid nodules and radiographic changes, and they no longer insist on disease duration of 6 weeks. The criterion of morning stiffness has been dispensed with and the serologic marker of ACPA is included.

The PICOT used in this report differs from the PICOT used in the Cochrane review (Hurkmans et al., 2009) regarding the following aspects:

- The Cochrane review focused on exercise while this updated review focuses primarily on supervised exercise (thus aiming to demonstrate the added value of the physiotherapist);
- The Cochrane review included studies reporting on exercise interventions of at least six weeks in duration and at least two sessions per week. A minimum duration and weekly frequency was not required for inclusion in this updated review, as this would imply an a priori assumption that shorter programs are not effective;
- The Cochrane review only included studies with a pre-specified minimum intensity of the exercise therapy. This restriction was not made for this report, considering this would imply an a priori assumption that other exercise regimens are not effective.
- Pain is included as an important outcomes measure but not as a crucial outcome measure, at the request of the stakeholders involved in the update. The rationale for this is that pain is in fact controlled mostly with medication and pain reduction is not a primary goal of exercise therapy;
- Studies published before the year 2000 are excluded from this updated review. The reason is that experts agree that there has been an important change around the year 2000 in the treatment options for patients with RA in the form of DMARDs and biologicals entering the market. This shift in medical treatment has recently been confirmed in a rheumatology thematic issue of *Medisch Contact* (2016). As these new medications effectively induce disease remission, i.e. absence of or suppressed disease activity, it is possible that exercise and physical therapy now has a different place in the treatment process. Therefore, studies published pre-2000 are not comparable to studies conducted post-2000.

2.1.1 In and-exclusion criteria

The in- and exclusion are based on the PICOT and described in Table 1.

Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-experimental studies published in English, German or Dutch language from the year 2000 onwards that fulfilled the PICOT were included in the systematic review. Studies reporting on post-treatment effects, but not on six month follow-up after the intervention were included. For the meta-analysis, only RCTs were included.

Studies reporting on inpatient rehabilitation, balneotherapy, passive stretching, Pilates, Tai Chi, McKenzie training, yoga, kinetic exercises, massage, and passive Range of Motion (ROM) exercises were excluded. Studies that compared two forms of supervised exercise were excluded if the supervision in the control group entailed more than 1 session. Vice versa, studies comparing an intervention with less than two supervised sessions were also excluded. A detailed overview of in- and exclusion criteria is given in Appendix 2.

2.2 Search methods

The search period ranged from January 2000 to September 2016. The databases searched were Medline, Web of Science, PEDro, CINAHL, and CENTRAL. The search terms used were: Rheumatoid arthritis [MeSH] AND (Exercise therapy OR exercis* OR Motion therap* OR “physical education and training” [MeSH] OR training OR gymnast* OR physical fitness OR hydrotherapy* OR kinesiotherapy OR water therap* OR physical therapy OR rehabilitation) AND (Randomised controlled trial* OR controlled clinical trial OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR clinical trial*).

Reference lists of previously published reviews were hand searched for eligible studies. Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-experimental studies were included in the systematic review. A meta-analysis was performed on the RCTs only. Studies published in languages other than English, Dutch, or German were excluded.

2.3 Data collection

The titles and abstracts of the identified studies were screened by two authors (JM and LS). In case of disagreement, the study was referred to a third author (PdB). The studies that were included based on title and abstract were screened on their full text. In addition, the studies included in the Cochrane review by Hurkmans (2009) were re-assessed against the updated review's inclusion criteria. For all full-text articles that were excluded, the reason for exclusion was recorded. Appendix 1 gives an overview of excluded studies and reasons for exclusion.

The following data was extracted from the included studies and presented in tables: number of participants, average participants' age, % of female participants, and disease duration in both the intervention and control group; type of exercise, duration, groups; supervision by whom and how often; a detailed intervention description; a description of additional interventions (if applicable); type of intervention and duration in the control group; supervision by whom and how often in the control group (if applicable); detailed description of the comparator intervention (if applicable); study design; funding; in- and exclusion criteria; moment of measurement; outcome measures and measurement instrument; results of the outcome measures that were defined as "crucial" or "important". The data extraction was done by one researcher and verified by another.

2.4 Analyses

All studies were evaluated on their risk of bias using the Cochrane Risk of Bias guidance (Higgins, 2011). Meta-analyses were conducted on the outcome measures determined as crucial. The certainty of evidence per outcome measure was assessed using the GRADE guidelines (GRADE, 2016). The results of the outcome measures determined as important were presented descriptively.

2.4.1 Risk of bias

The risk of bias tool of the Cochrane collaboration was used to assess the quality of the included studies (Higgins, 2011). With this tool seven methodological aspects are judged as "high risk of bias", "low risk of bias", or "unclear risk of bias". The risk of bias assessment did not function as an exclusion criterion. In order to ensure consistency in the risk of bias-assessment between the previous Cochrane review and this update, we re-assessed the risk of bias of studies that were also included in the Cochrane review.

2.4.2 Meta-analysis

The meta-analysis was performed on the included RCTs and considered the outcome measures determined as crucial, i.e. physical functioning and quality of life. We pooled outcome measures that were reported by ≥ 2 studies. If applicable, outcomes directly post-treatment and outcomes 6 months after that were meta-analysed separately to identify the extent to which an immediate post-treatment effect sustained.

The analyses were conducted in Review Manager version 5.3 (2014). Random effect models were used as this is the recommended approach considering the expected heterogeneity in outcomes due to the substantial differences in the intervention and to a lesser extent in the control groups and in the patient populations.

When studies report the results as medians and the range or the 25th and 75th percentiles, these were converted to means and standard deviations using the approach by Wan et al. (2014).

Mean differences were used when all studies that were pooled used the same measurement scale (which was the case for the 50-Foot Walk and the HAQ-DI), or when the results of only one study was presented. In case the measurement scales for an outcome measure varied across studies, the standardised mean difference was used. This is calculated by dividing the mean outcome between groups by the standard deviation of outcome among participants (The Cochrane Collaboration, 2011).

If studies had more than one intervention group, the one that was most similar to physical exercise therapy in the Netherlands was chosen (e.g. fully supervised, conducted on land instead of in water, with two sessions per week). The results were presented as forest plots.

The following subgroup analyses were considered based on predetermined assumptions:

- Duration of intervention: less than or equal to three months versus more than three months;
- Type of intervention: land-based versus water-based;
- Type of intervention: individual or group;
- Type of intervention: short-term, long-term intermittent or prolonged continuous;
- Duration or severity (experienced pain / limitations in daily functioning) of disease at start of exercise therapy;
- Degree to which exercise therapy is supervised: fully supervised versus less partly supervised or unsupervised (treatment delivery mode).

Subgroup analyses are performed only if the pooled data suggest substantial heterogeneity and the number of studies reporting on the crucial outcome measures allows.

The GRADE tool (GRADE, 2016), was used to assess the strength of evidence per crucial outcome measure. When considering RCTs as providing the highest achievable strength of evidence, the reported evidence can then be downgraded depending on the extent to which methodological limitations of the study, inconsistency in results, indirectness of the evidence, imprecision of the effect size and potential publication bias apply. See Table 2 for the downgrading criteria.

Table 2: Criteria for downgrading the strength of evidence

Criteria that downgrade the strength of evidence	
Methodological limitations in the study design (-1) for methodological shortcomings (-2) for very serious shortcomings	Limited or insufficient certainty regarding blinding of allocation, patients, providers or outcome assessor; Drop out >20% and/or selective drop-out in one of the study arms; No ITT; Selective reporting
Inconsistency (-1) for important inconsistency (-2) for very important consistency	Confidence intervals overlap; Large differences in the found effect (statistical heterogeneity) indicate differences in the treatment effect; Heterogeneity of >40% and p-value of CHI^2 without an explanation reduces the quality of the evidence. Clinical heterogeneity can be caused by differences in the interventions, patients, or outcome measures.
Indirect evidence (-1) for strong uncertainty (-2) for very strong uncertainty regarding the directness of the evidence	Effect size based on indirect treatment comparison; Patient population, intervention, usual care, care provider, or outcome measures used differ from those to which the recommendation applies
Imprecision (-1) for strong imprecision (-2) for very strong imprecision	The study is underpowered for the outcome measure considered; In the absence of agreed Minimal Important Differences (MIDs) for the crucial outcome measures, the effect size is judged qualitatively using expert input. Larger studies in general have smaller confidence intervals. The smaller the CI, the more the results represent the “true” effect; The size of the CI is evaluated on the benefit and potential harm of the intervention.
Publication bias (-1) for a strong chance of publication bias (-2) for a very strong chance on publication bias	Visual inspection suggests publication bias; Majority of studies funded by industry

Following from this, four categories for strength of evidence of crucial outcomes are distinguished, see Table 3.

Table 3: Strength of evidence (GRADE, 2016)

Strength category	Justification
High	Unlikely that further research reduces uncertainty surrounding the effect size estimation
Moderate	Further research will probably improve the certainty of the effect size estimation
Low	Further research will most likely improve the certainty of the effect size estimation
Very low	Every effect size estimation is uncertain

2.5 Expert input

Four experts in RA treatment and research (Dr. Van Eijk-Hustings, Dr. Van Vilsteren), physical therapy (Dr. Bossen) and health services research (Prof. dr. Vrijhoef) reviewed the methods and results of this systematic review and provided input to the interpretation of findings, their implications for current practice and guidelines as well as methodological considerations.

3 Results

3.1 Study inclusion

A total of 1,811 articles were identified in the databases; 482 in Medline, 819 in Web of Science, 102 in PEDro, 51 in CINAHL, and 357 in CENTRAL. These included 176 duplicates, which lead to a total number of 1,635 unique articles.

Based on the screening of title and abstract, 1,567 references were excluded. The most common reasons for exclusion were that the studies did not evaluate a physical exercise intervention (853 articles), were duplicates (255 articles) that used different spellings and were therefore not excluded automatically before, were not randomised or quasi-randomised studies (175 articles), or were not about rheumatoid arthritis (182 articles).

Of the remaining 68 articles, the full text versions were obtained. Of these, 59 were excluded. The main reasons for exclusion here were that the intervention does not fulfil the PICOT-criteria for supervised physical exercise therapy, that the article compared two types of either home-based or supervised physical exercise therapy, and that the reference was a conference abstract of which the full text version could not be obtained.

The overview of the excluded studies and reason for exclusion is given in appendix 1. One additional article (Breedland, 2011) was identified from handsearching the 23 systematic reviews that were identified. In the final analysis, 10 studies were included. Of these, one was a non-randomized controlled study (Stavropoulos, 2013) and one a case-control study (Ellegaard, 2012) leaving eight studies for meta-analysis. Figure 1 shows the flow chart of study inclusion.

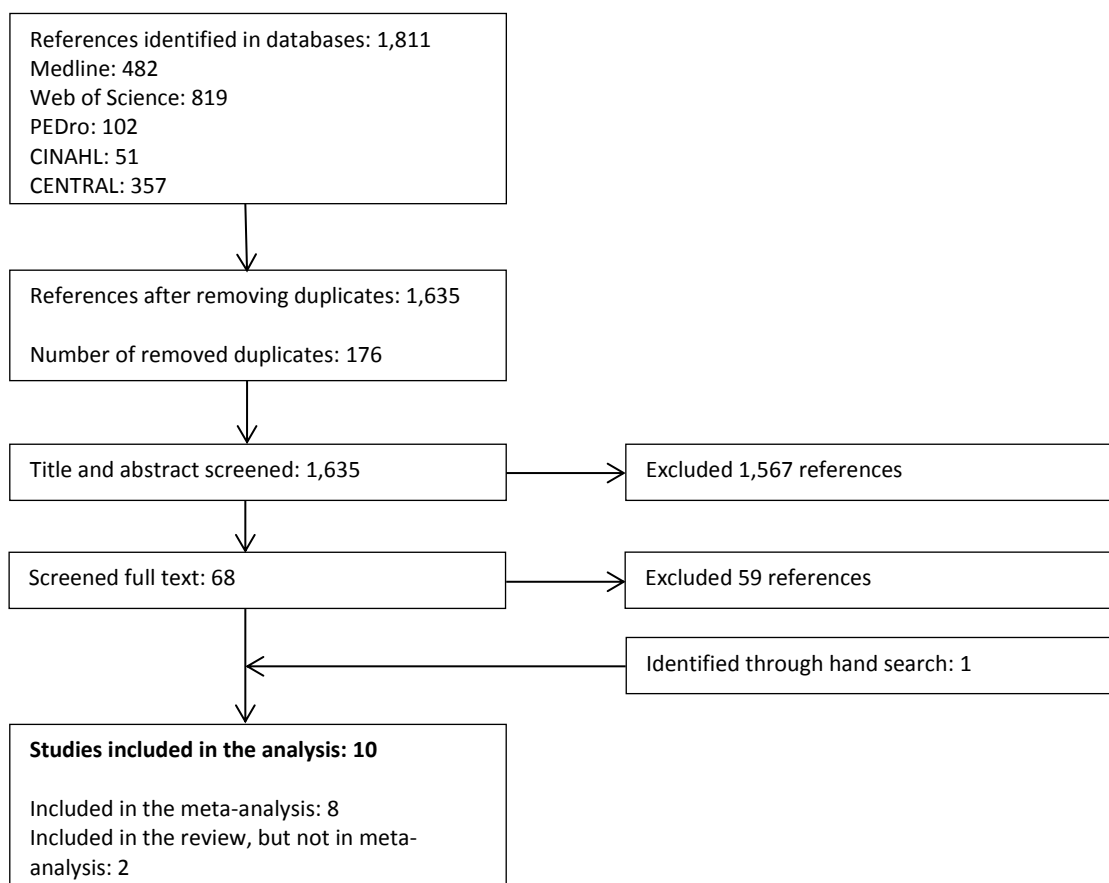


Figure 1: Flow chart of study inclusion

Of the eight studies included in the Cochrane review by Hurkmans (2009), none fulfilled the inclusion criteria of this review. Of the eight studies, seven were published before 2000. The remaining study by De Jong (2009) compared two types of supervised exercise with each other and was therefore excluded. See table 4 for the reasons of exclusion.

Table 4: In- and exclusion of the articles included in the Cochrane review by Hurkmans (2009)

Study	Fulfills inclusion criteria	Reason for exclusion
Baslund et al., 1993	No	No “crucial” or important outcome measure included. Older than 2000.
De Jong et al., 2003	No	Compares supervised exercise against supervised exercise, as the participants in the usual care control group may receive physical therapy.
Hansen et al., 1993	No	Older than 2000
Harkcom et al., 1985	No	Older than 2000
Lyngberg et al., 1994	No	Older than 2000
Minor et al., 1989	No	All three groups receive supervised exercise.
Sanford-Smith et al., 1998	No	Older than 2000
Van den Ende et al., 1999	No	Older than 2000

3.2 Description of studies

3.2.1 Participants

Nine of ten included studies used the ACR/EULAR criteria as patient inclusion criteria (Aletaha, 2010). The study of Cima (2013) included “patients with RA and presenting deformity in at least one of the fingers on each hand”. Although this study did not mention the ACR/EULAR criteria explicitly in the inclusion criteria, it does refer to ACR guidelines for the definition of RA. Therefore it seems unlikely that another set of criteria was used for patient inclusion and we did not exclude the paper for this reason. See Appendix 2 for details of the in- and exclusion criteria.

The mean age of the included participants ranged from 45 years (Breedland, 2011) to 62 years (Ellegaard, 2012). Two studies included female patients only (Ellegaard, 2012 and Hsieh, 2009). Flint-Wagner (2009) included 20.8% females, and in the other studies the percentage of female patients ranged from 63.2% (Breedland, 2011) to 95% (Strasser, 2011). In Cima (2013) the gender distribution was not reported. Disease duration was notably low in the study of Seneca (2015) with 1 and 1.5 years (in the intervention and control group, respectively). In the other studies, disease duration ranges from 5.5 years (Stavropoulos, 2013) to 15.4 years (Flint-Wagner, 2009). Disease activity at baseline (described in five studies) is low to moderate (DAS-28 range 1.8 – 3.6) (Fransen, 2005). Medications use was only described in three studies and consisted of NSAIDs, DMARDs and biologicals. This is in line with treatment guidelines. While scarcely described, medication use was not an exclusion criterion in any study and there is no reason to believe that study participants received no or very different medications than would be expected in current practice. See Table 5 for all patient characteristics.

Table 5: Patient characteristics

Study	Intervention group				Control group			
	N	Age in years	% female	Characteristics	N	Age	% female	Characteristics
Breed-land, 2011	19	45 (11.9)	63.2%	Duration of RA: 9.7 years (14.0) DAS-28: 2.9 (1.1) Current treatment (n): NSAID: 0 DMARD: 4 NSAID + DMARD: 13 Biological + DMARD: 2 No medication: 0	15	51.8 (SD 9.4)	80%	Duration of RA: 5.9 (SD 7.2) DAS-28: 3.1(0.9) Current treatment (n): NSAID: 1 DMARD: 4 NSAID + DMARD: 9 Biological + DMARD: 0 No medication: 1
Cima, 2013	10	53 (10)	Not stated	Not stated	7	60.4 (7.4)	Not stated	Not stated
Da Silva, 2013	51	57.90 (8.50)	Both groups: 89.2%	Duration of RA: 9.71 (5.91) years	51	58.37 (SD 8.11)	Both groups: 89.2%	Duration of RA: 9.61 (5.99) years
Ellegaard, 2012	24	Median (IQR): 60 (53; 70)	100% (only females included)	Duration of RA (mean, IQR): 8 (5; 17) DAS-28 (median, range): 2.6 (1.6 – 3.2) Treated with (n) anti-TNFa drugs: 10 Methotrexate: 7 Methotrexate, sulfasalazine, plaquenil, and prednisolone in various combinations: 6	18	Median (IQR): 62 (53; 71)	100% (only females included)	Duration of RA (mean, IQR): 10 (5; 13) DAS-28 (median, range): 2.8 (1.9 – 3.8) Treated with (n) anti-TNFa drugs: 1, Sulfasalazine: 1 Methotrexate: 8
Flint-Wagner, 2009	16	49.0 (12.6)	Both groups: 20.8%	Duration of RA: 11.2 (8.9) years Months on infliximab: 21.8 (10.6)	8	52.2 (13.0)	Both groups: 20.8%	Duration of RA: 15.4 (10.8) years Months on infliximab: 24.4 (13.7)
Hsieh, 2009	15	54.1 (8.3)	100% (only females included)	Duration of RA: 8.2 (9.8) years Functional Class II/III (n): 14/1	15	51.2 (12.0)	100% (only females included)	Duration of RA: 7.9 (4.7) years Functional Class II/III (n): 14/1
Manning, 2014	52	53 (16)	84.5%	Duration of RA: 20 (18) months	56	57 (15)	67.9%	Duration of RA: 20 (19) months
Seneca, 2015	25	Median (range) 61 (27-79)	68%	Duration of RA: Median (range): 1 (0-5) years DAS-28 (median, range): 2.77 (0.96 – 4.12)	26	54 (23-71)	69%	Duration of RA: Median (range): 1.5 (0-4) years DAS-28 (median, range): 1.80 (0.97 – 4.37)
Strasser, 2011	20	59.3±7.9	95%	Duration of RA: 16.2±6.5 DAS-28: 3.6 (1.1)	20	55.6±9.7	85%	Duration of RA: 14.2±8.8 DAS-28: 3.6 (1.1)
Stavropoulos, 2013	18	55.0 (9.8)	78%	Duration of RA (median, range): 5.5 (3.0-9.7) years DAS-28: 3.1 (1.2)	18	52.8 (10.1)	78%	Duration of RA (median, range): 7.0 (5.0-10.0) years DAS-28: 3.2 (1.1)

3.2.2 Interventions

The types of interventions evaluated in the included studies varied substantially and included physical exercise combined with self-management and education (Breedland, 2011); a rehabilitation programme (Cima, 2013); sensorimotor training (Da Silva, 2013); grip strength training (Ellegaard, 2012); a high-intensity strength training programme (Flint-Wagner, 2009); supervised exercise (Hsieh, 2009); education, self-management, and upper-extremity exercise training (Manning, 2014); a combination of supervised and unsupervised intensive exercise training (Seneca, 2015); a combined strength and endurance programme (Strasser, 2011); and individualised exercise (Stavropoulos, 2013). Control groups received no intervention apart from standard medical care (n=5), unsupervised exercise at home (n=1) or in the community (n=1), unsupervised stretching exercise (n=1), verbal advice on lifestyle change (n=1), or consisted of patients on a waiting list for supervised exercise training (n=1).

The intervention duration ranged from 8 weeks to 6 months, with 2-4 sessions per week. The supervision was conducted by physical therapists² (n=3, one of these in co-operation with a physiatrist), physiotherapists³ (n=3), a certified trainer (n=1), a professional instructor (n=1), exercise physiologists and resident exercise supervisors (n=1), or this was not specified (n=1). The difference in type of care providers involved may be reflective of other differences in setting, for example the facility or type of exercise materials available (Van Eijk- Hustings, oral communication).

Unfortunately, such characteristics are not further described in the papers. Appendix 3 provides the intervention descriptions as detailed as available.

3.2.3 Outcome measures

All articles provided measurements at baseline and at the end of the programme. Two studies reported additional follow-up measurements, one at 13 weeks after program completion (Breedland, 2011) and one at 24 weeks after program completion (Manning, 2014).

The most commonly reported outcome measures were pain (n=7), muscle strength (n=4), handgrip strength (n=4), the 28-joint disease activity score (DAS-28) (n=4), the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (n=4), the HAQ (n=3), quality of life (n=3), and VO₂max (n=3). See Appendix 4 for all outcome measures per study.

3.3 Risk of bias in included studies

The summary of the risk of bias of all included studies is depicted in Figure 2 below. All studies included had a high risk of bias in one criterion (Da Silva, 2013) or more, up to five out of seven criteria (Ellegaard, 2012; Stavropoulos; 2013).

Selection bias: Regarding random sequence generation, all but the two non-randomised studies (Ellegaard, 2012 and Stavropoulos, 2013) had a low risk of bias as they reported using an adequate

² Physical therapists obtained a 3-year part-time degree and are licensed health care professionals responsible for restoring and improving mobility of patients (American Physical Therapy Association, 2015).

³ Physiotherapists completed a four year full time degree, including 1000 hours of clinical placement in a hospital, primary care or community setting prior to qualification. They can assess, diagnose and treat conditions and illnesses that affect people of all ages and social groups (American Physical Therapy Association, 2015).

randomisation method. Five studies were judged to have adequately concealed allocation by using sealed envelopes or having the randomization done by a third party. For three studies the allocation concealment could not be judged based on the paper (Cima, 2013; Flint-Wagner, 2009; and Strasser, 2011) and the two non-randomised studies were rated to have a high risk on this criterion (Ellegaard, 2012 and Stavropoulos, 2013).

Performance bias: Given that it is inherently impossible to blind participants and personnel to a treatment allocation that concerns supervised active exercise versus usual care, none of the studies did and therefore all were judged to have risk for performance bias.

Detection bias: All studies had a high risk for detection bias, as a result of no or limited blinding of the outcome assessor (which was often the patient filling out self-reports).

Attrition bias: Three studies (Da Silva, 2013; Hsieh, 2009; and Manning, 2014) had a low risk of attrition bias as their drop-out rates were low (<20%) and intention-to-treat analyses were performed. The remaining studies either had a high drop-out rate and/or did not perform ITT analyses.

Reporting bias: Three studies were judged to have a high risk for reporting bias (Flint-Wagner, 2009; Seneca, 2015; and Strasser, 2011) as they did not report data for one or more pre-defined outcome measurements. All other studies did and are considered to have low reporting bias risk.

Other bias: Two studies had a high risk for other bias due to potential unequal timing of the follow-up measurements between the intervention and control group (Cima, 2013) and not reaching target recruitment (Manning, 2014).

Figure 2: Summary of risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Breedland, 2011	+	+	-	-	-	+	+
Cima, 2013	+	?	-	-	-	+	-
Da Silva, 2013	+	+	?	-	+	+	+
Ellegaard, 2012	-	-	-	-	-	+	+
Flint-Wagner, 2009	+	?	-	-	-	-	+
Hsieh, 2009	+	+	-	-	+	+	+
Manning, 2014	+	+	-	-	+	+	-
Seneca, 2015	+	+	-	-	-	-	+
Stavropoulos, 2013	-	-	-	-	-	+	+
Strasser, 2011	+	?	-	-	-	-	+

3.4 Results of meta-analyses / effects on crucial outcome measures

In the included studies, nine outcome measures were reported that were defined as “crucial” in the PICOT. These are grouped in two categories, i.e.

1. *Physical functioning*, measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), grip strength, left and right grip, the 50-Foot Walk, the Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) for physical health, the Timed Up and Go Test, and
2. *Health-related quality of life (HRQoL)* as measured by the SF-36 and the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire.

Data could be pooled for HRQoL and three physical functioning measures: HAQ-DI, the 50-Foot walk, and grip strength. As two studies (Hsieh, 2009 and Manning, 2014) reported the results for grip strength (for which they measured the dominant hand) and one study (Flint-Wagner, 2009) reported left and right grip, it was decided to pool the data for the right hand, which for most people is the dominant hand, with that for grip strength.

All analyses are conducted for the change from baseline to directly post-treatment. As none of the studies included in the meta-analysis reported outcomes for 6 months or more after the end of the intervention, sustainability of effects could not be pooled analysed up to that point. Individual studies reporting follow-up for some time after end of treatment, though shorter than 6 months, are described separately.

Of the a priori identified subgroup analyses, the reported data allowed only for a subgroup analysis on disease duration. The participants in the study of Seneca (2015) had substantially shorter median disease duration, i.e. 1 to 1.5 years [range 0-5] in the intervention and control group respectively, compared to the other studies with median disease duration of 8 to 15 years. We first report the pooled results on the HRQoL and HAQ-DI for all studies that can be pooled, followed by subgroup analyses for median disease duration shorter vs. longer than 5 years.

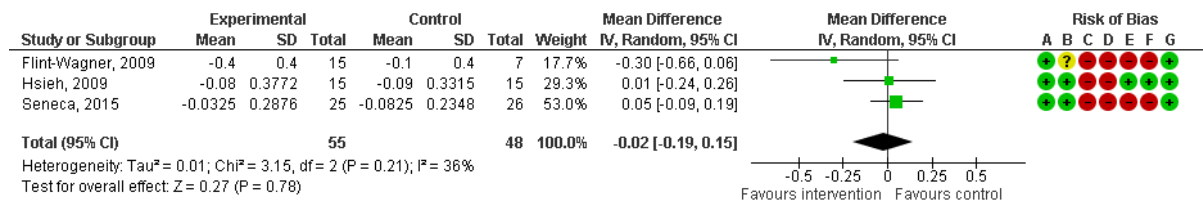
In the sections below, reasons for downgrading of evidence are provided for each pooled outcome measure. To this regard we note here that while the risk of bias assessment (reported in paragraph 3.3) strictly considered the level of risk per study, the analyses presented below take into account that performance bias is inevitable, not only in the included studies but also in future ones. Therefore, evidence was not downgraded for this reason. In addition, we did not downgrade evidence for inconsistency *and* imprecision if small sample size seemed the only reason for both. In such case, the evidence is downgraded for imprecision only, also in light of the absence of MID_s to inform the judgement of this criterion.

3.4.1 Physical functioning

3.4.1.1 HAQ-DI

The HAQ-DI measures the functional ability of patients. It consists of 20 questions in 8 categories of functional, daily life activities. These include dressing, rising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and usual activities. The scale for the answers ranges from 0 (no disability) to 3 (completely disabled). The scores on the subscales are averaged, so that the final score of a patient is between 0 (no disability) and 3 (completely disabled) (Bruce & Fries, 2003). The HAQ-DI is reported by four studies (Flint-Wagner, 2009; Hsieh, 2009; Seneca, 2015; and Strasser 2011). The study of Strasser (2011) only reported pre-post outcomes for the experimental group (not the control group) and data of this study could therefore not be pooled. Data of the other three studies were pooled, and a total of 103 patients were included in the analysis, see Figure 3. The pooled mean difference of -0.02 (95%CI - 0.19; 0.15) was not statistically significant ($p=0.78$). Heterogeneity was 36%. The results for the HAQ-DI were downgraded for shortcomings in study design and imprecision (see Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as low (Appendix 8).

Figure 3: Forest plot HAQ-DI, end of treatment

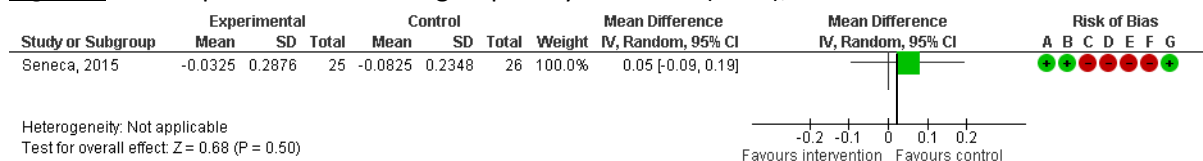


Risk of bias legend

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

The subgroup analysis for Seneca (2015), which included patients with relatively short disease duration, is shown in Figure 4. In this study the mean difference of 0.05 (95% CI -0.09; 0.19) is not statistically significant given its p-value of 0.5. (toevoegen GRADE beoordeling (low) en verwijzing naar appendix 8).

Figure 4: Forest plot HAQ-DI for subgroup analysis Seneca (2015), end of treatment

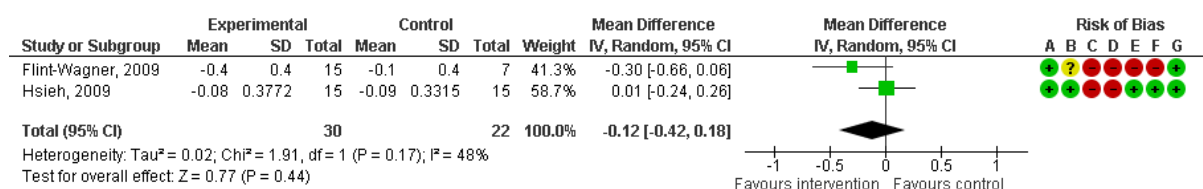


Risk of bias legend

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

The subgroup analysis for Flint-Wagner (2009) and Hsieh (2009) is shown in Figure 5. In this study the mean difference of -0.12 (95% CI -0.42; 0.18) was not statistically significant (p-value of 0.44). (toevoegen GRADE beoordeling (very low) en verwijzing naar appendix 8).

Figure 5: Forest plot HAQ-DI for subgroup analyses Flint-Wagner (2009) and Hsieh (2009), end of treatment



Risk of bias legend

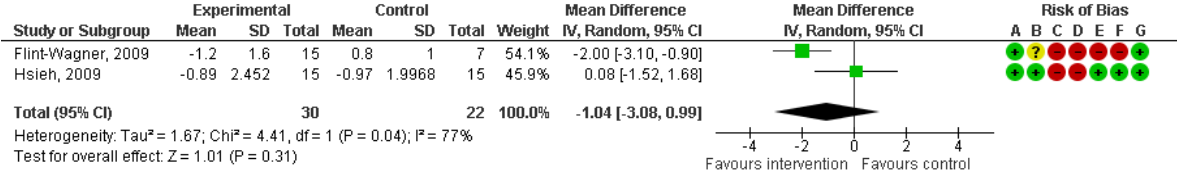
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

In addition, these subgroup analyses show that the duration of disease is unlikely an important source of heterogeneity in the HAQ-DI outcomes as I^2 increases in the subgroup analysis excluding the study of Seneca (2015). Therefore, the pooled results including all three studies (as shown in Figure 3) and not the subgroup analyses will be used to inform this report’s recommendations.

3.4.1.2 50-Foot Walk

The time needed in seconds for completing a 50-Foot Walk (15.24m) was reported by Flint-Wagner (2009) and Hsieh (2009). The pooled data are presented in Figure 6. Fifty-two patients were included in the analysis. The mean difference of -1.04 (95% CI: -3.08; 0.99) was not statistically significant ($p=0.31$) and the confidence interval relatively wide. This outcome was downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency, and imprecision (Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 6: Forest plot 50-Foot Walk (seconds), end of treatment

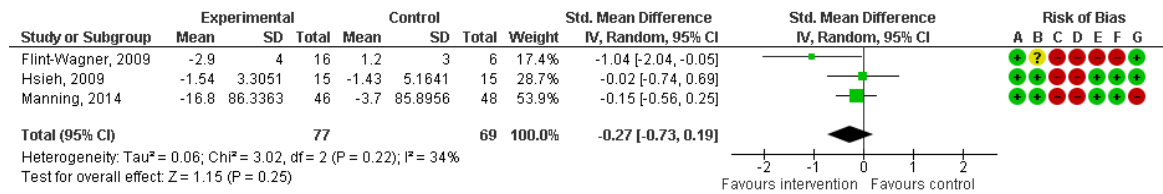


- Risk of bias legend**
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 - (B) Allocation concealment (selection bias)
 - (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 - (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 - (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 - (F) Selective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

3.4.1.3 Grip strength

Grip strength, directly post-treatment, was reported by Flint-Wagner (2009), Hsieh (2009), and Manning (2014), see Figure 7. It was measured using hand dynamometers and reported in Newtons (N). Hsieh (2009) and Manning (2014) used the peak force out of three trials, whereas Flint-Wagner (2009) used the average of three trials. The standardised mean difference of -0.27 is not statistically significant although the 95% CI (-0.73; 0.19) was not very wide. In the intervention groups, 77 participants were included in the analysis, and 69 in the control groups. The heterogeneity was 34% ($p=0.22$). This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (see Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as low (Appendix 8).

Figure 7: Forest plot grip strength (Newtons), end of treatment

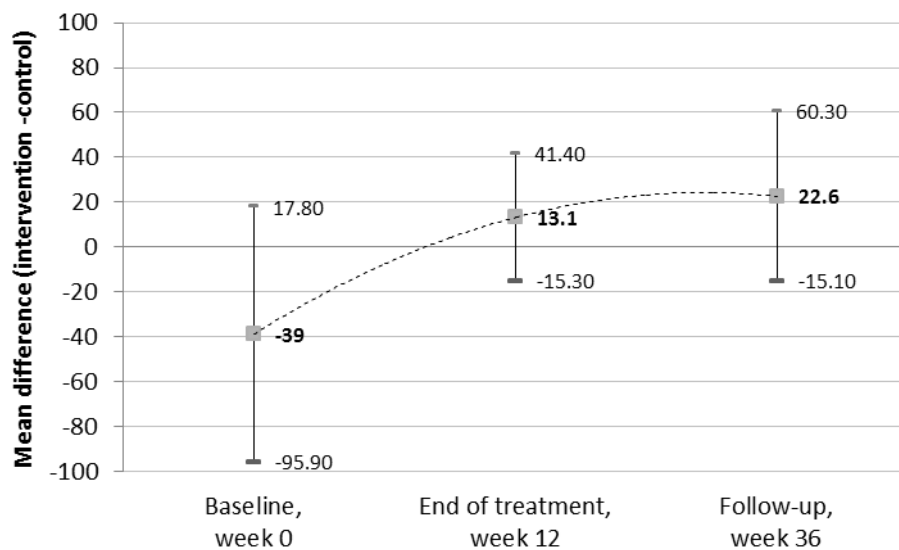


Risk of bias legend

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

In addition, the study of Manning (2014) reported on the sustainability of effect in grip strength up to 24 weeks after the end of the intervention (which was in week 12). The mean difference ($\pm 95\%CI$) between groups over time is plotted below (Figure 8). Although the positive mean difference (indicating better grip strength in the intervention group) seems to sustain or even further increase after the end of the intervention, this between-group effect is not statistically significant directly post-treatment (=week 12) or at 24 weeks follow-up after end of treatment (=week 36). This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (see Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

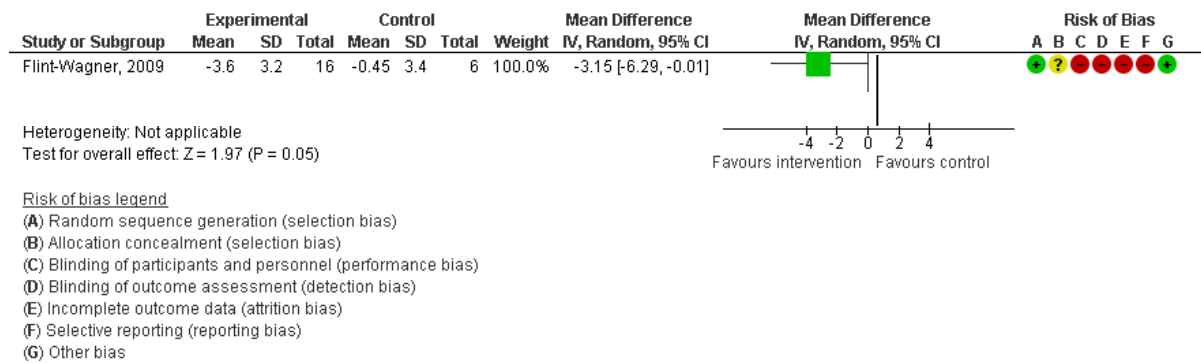
Figure 8: Mean differences in grip strength (Newtons) between groups over time



3.4.1.4 Left grip

Grip strength of the left hand was reported by Flint-Wagner (2009). It was measured by using a hand dynamometer and reported in Newtons. The patients conducted three maximal voluntary contractions of which the average was used as the grip force score (Flint-Wagner, 2009). The mean difference was -3.15 (95%CI -6.29; -0.01, p=0.05), a significant result favouring the intervention group (Figure 9). It was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (Appendix 7) and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

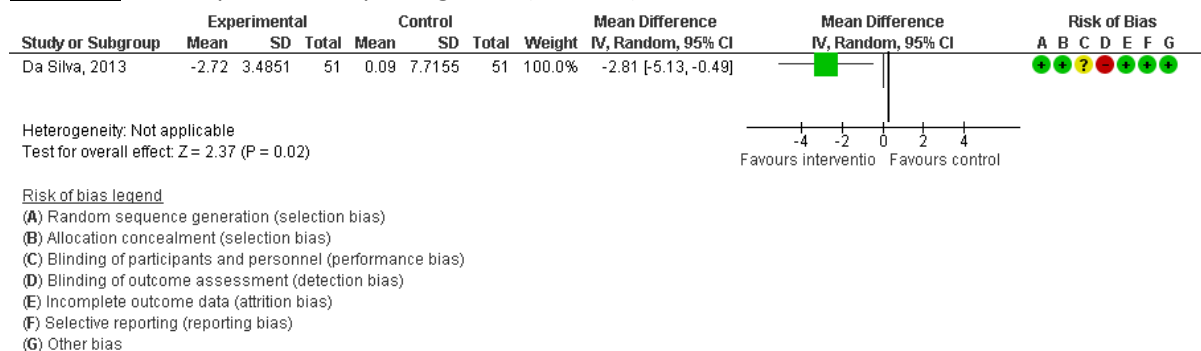
Figure 9: Forest plot left grip (Newtons), end of treatment



3.4.1.5 Timed up and go test

The timed up and go test measures the number of seconds that patients need to rise from an arm chair, walk 3m, turn around, walk back, and sit down again, and was reported by Da Silva. A significant result was found with a mean difference of -2.81 (95% CI -5.13; -0.49, p=0.02) favouring the intervention group (Figure 10). It was downgraded for shortcomings in study design and imprecision (see Appendix 7) and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 10: Forest plot timed up and go test (seconds), end of treatment



3.4.1.6 Grip ability test (GAT)

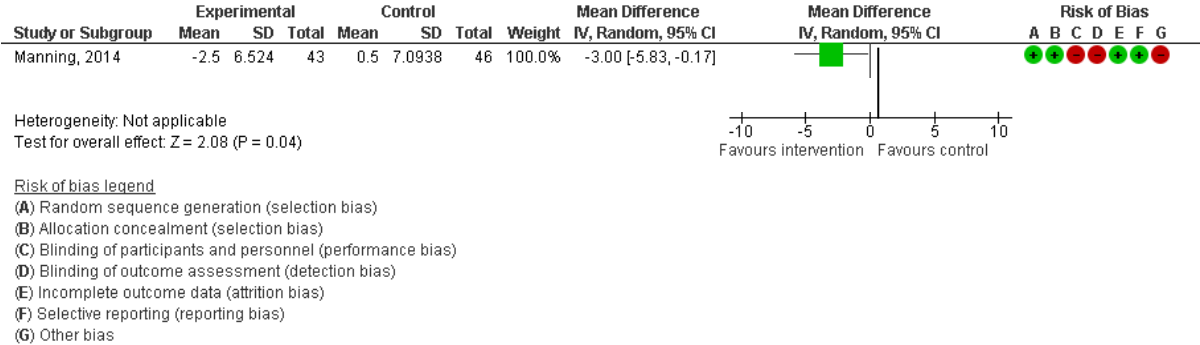
The GAT as reported by Manning (2014) measures the number of seconds that patients need to conduct three activities⁴ involving four common handgrips. Using a weighting factor for two of the three activities, the score ranges between 10 and 276, with a high score corresponding to decreased hand function. The GAT was measured post-treatment and at 24 weeks of follow-up after end of treatment.

Post-treatment, the mean change from baseline between groups favoured the intervention group with -3.0 weighted seconds (95% CI -5.83; -0.17, p= 0.04), see Figure 11. It was downgraded for

⁴ 1. Put 25 cm of elasticized tubular bandage over the non-dominant hand 2. Pick up a metal paper clip (30x10 mm) from the table with the dominant hand and place it on a letter envelope (11.5x16 cm), and 3. Lift a one liter jug of water with the dominant hand and fill a cup (size 200 ml) with water. Time needed to perform each item is recorded in seconds and a weighting factor of 1.8 is used for activity (1) and (2). The score ranges between 10 and 276, with a high score corresponding to decreased hand function. If the patient is unable to perform an item in 60s, time is recorded as 60s for that item.

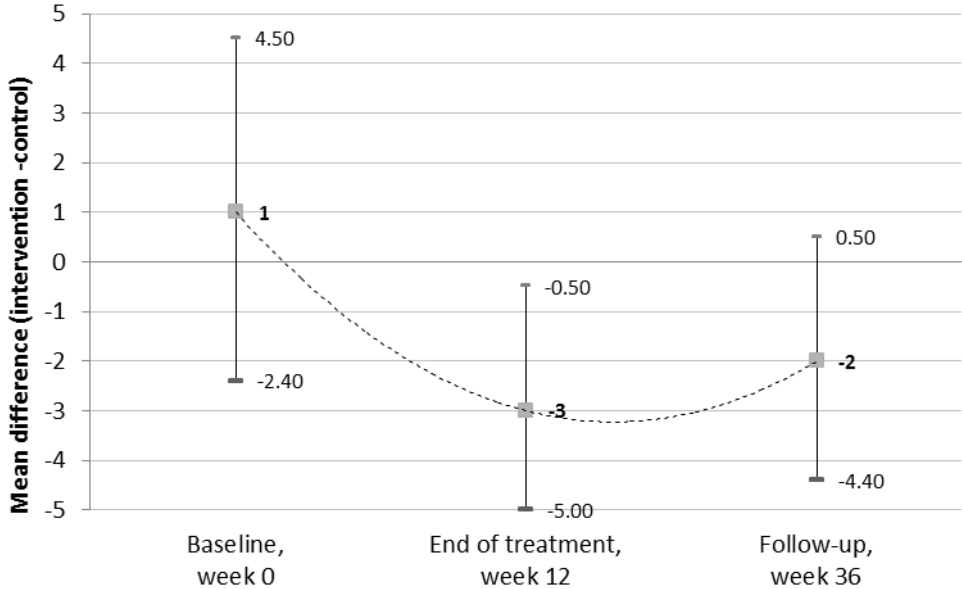
shortcomings in study design (Appendix 7) and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 11: Forest plot grip ability test (weighted seconds), end of treatment



To investigate the sustainability of effect after treatment, the mean difference ($\pm 95\%CI$) between groups over time was analysed and plotted below (Figure 12). The negative mean difference (indicating better grip ability in the intervention group) is statistically significant directly post-treatment (i.e. week 12). This effect seems to sustain to some extent up to 24 weeks after end of treatment (i.e. week 36), but the difference is not statistically significant anymore at that time point. This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (see Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as low (Appendix 8).

Figure 12: Mean difference in Grip Ability Test (weighted seconds) between groups over time

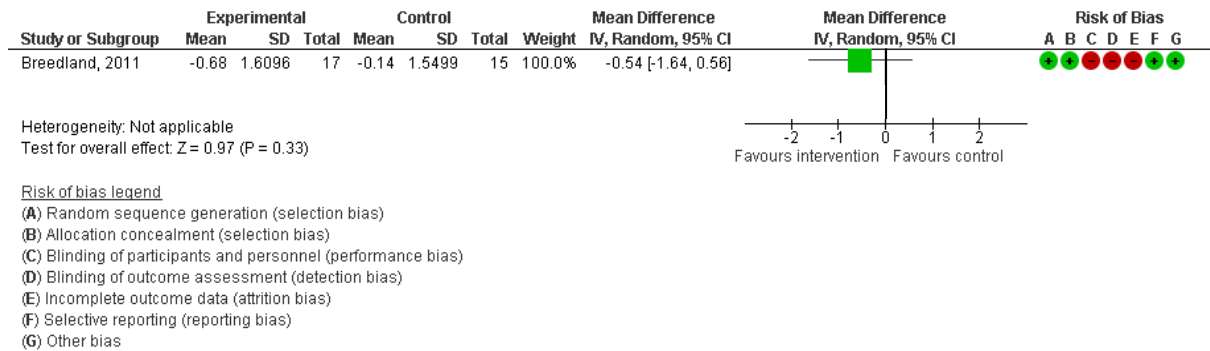


3.4.1.7 AIMS subscale physical health

The AIMS is a disease-specific measure of well-being in arthritis. It consists of 77 items in 12 health status areas, one of which is physical functioning. The questions are answered on a 5-point scale ranging from always/all days to never/no days. The responses are transformed to a 0 to 10 scale. A lower score indicated better health (Meenan, 1992). The AIMS subscale physical health was reported by Breedland (2011) at post-treatment and at 13 weeks follow-up after end of treatment.

Post-treatment, the mean difference in change from baseline between groups was -0.54 (95%CI - 1.64; 0.56). This was not statistically significant ($p=0.33$, Figure 13). This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (see Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as low (Appendix 8).

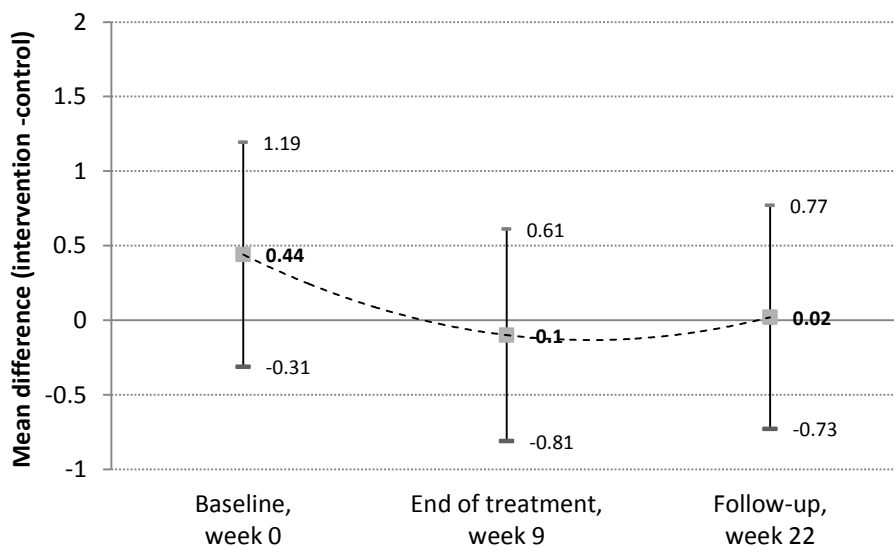
Figure 13: Forest plot AIMS subscale physical health, end of treatment



To investigate the sustainability of effect after treatment, the mean difference ($\pm 95\%$ CI) between groups over time was analysed and plotted below (Figure 14). The negative mean difference (suggesting better physical health in the intervention group) observed at posttreatment had disappeared at week 22 (0.02, 95% CI -0.73; 0.77), which is 13 weeks after the end of treatment, and was not statistically significant.

The evidence for post-treatment and follow-up effects was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (see Appendix 7). The strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 14: Mean differences in AIMS score between groups over time



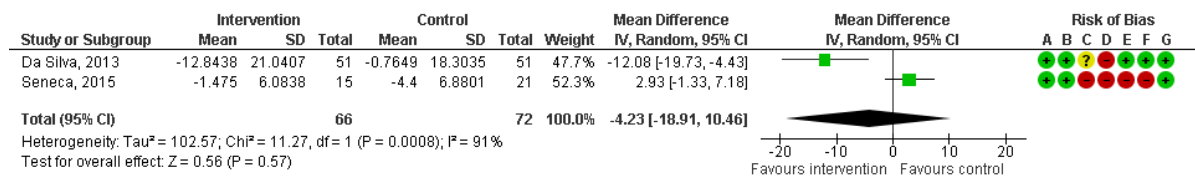
3.4.2 Health-related quality of life (HRQoL)

3.4.2.1 SF-36

HRQoL was measured in two studies using the SF-36 (Seneca, 2015 and Da Silva, 2013). The SF-36 consists of eight subscales (functional skills, physical functioning, bodily pain, general health status, vitality, emotional role functioning, social role functioning, and mental health) for which the scores range from 0-100 with lower score indicating more disability and higher scores indicating lower disability. Based on the subscales, a physical component scale and a mental component scale can be calculated, details of which are reported elsewhere (Farivar, 2007). The physical component scale score was reported in Seneca (2015) and calculated for Da Silva (2013). In short this calculation involves calculating a z-score for each scale and multiplying this by its respective factor score coefficient. The score is then standardized to a T-score with a mean of 50 and an SD of 10 (Farivar, 2007).

The pooled results (Figure 15) show a mean difference of -4.23 (96%CI -20.39 - 14.78) with $P=0.57$ and large heterogeneity ($I^2=91\%$, $P<0.0008$). This finding is downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 15: Forest plot HRQoL, end of treatment

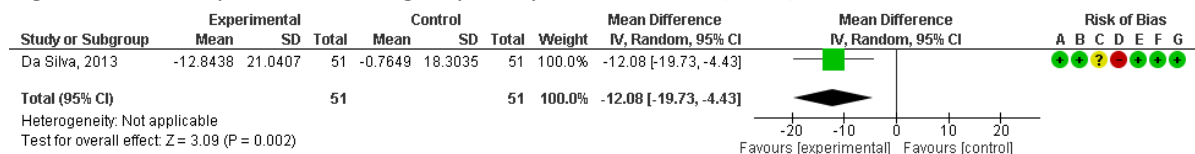


Risk of bias legend

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

The subgroup analysis for longer disease duration as reported by Da Silva (2013) shows a significant result favouring the intervention group (mean difference 12.08 (95% CI -19.73; -4.43, $p=0.002$), see Figure 16). This finding is downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 16: Forest plot HRQoL subgroup analysis for Da Silva (2015), end of treatment

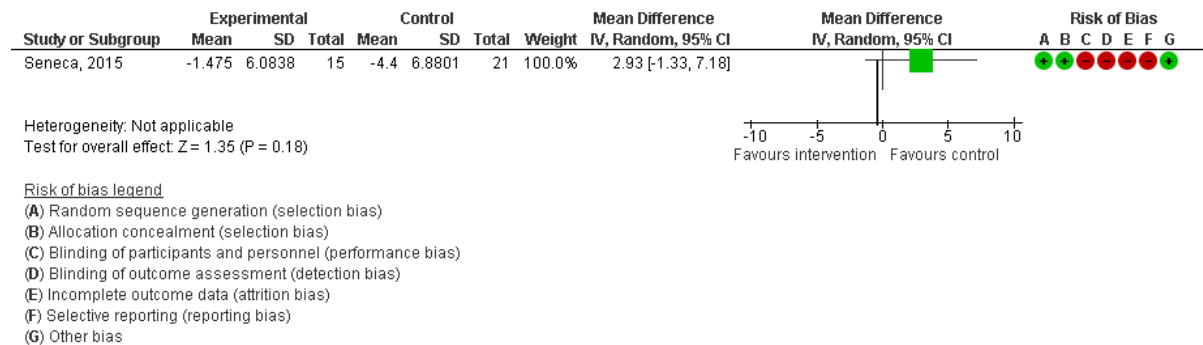


Risk of bias legend

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

The subgroup analysis for shorter disease duration as reported by Seneca suggests a mean effect favouring the control group, which is not statistically significant (mean difference of 2.93 (95% CI - 1.33; 7.18, $p=0.18$, see Figure 17). This finding is downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 17: Forest plot HRQoL subgroup analysis for Seneca (2015), end of treatment

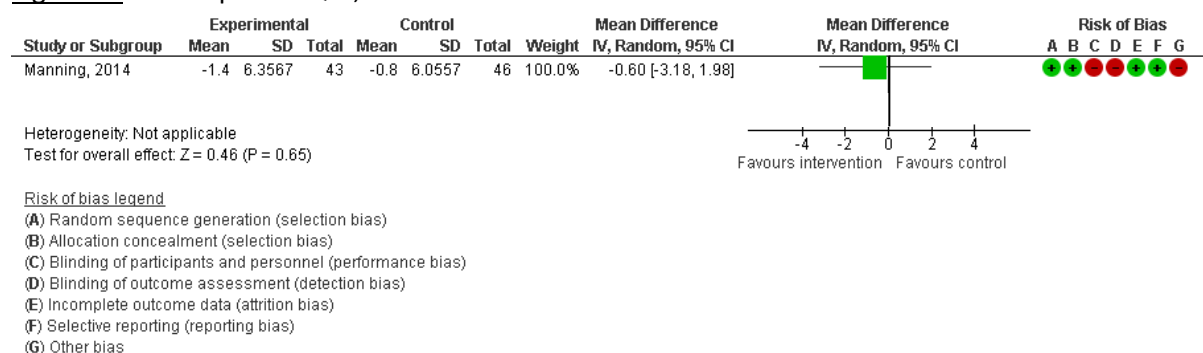


3.4.2.2 RAQoL

The disease-specific quality of life questionnaire, RAQoL, was reported by Manning (2014) directly post-treatment and at 24 weeks follow up after end of treatment. The RAQoL determines the effect of RA on a patient’s quality of life. It is distinct from other questionnaires as it includes physical contact as a dimension of quality of life in addition to dimensions activities of daily living, social interaction/function, emotions, mood and recreation and pastimes. It has 30 items with a yes and no response format and takes about six minutes to complete. Scores on the RAQoL are a sum of all the individual item scores, therefore ranging from 0-30 with a lower score indicating better quality of life (De Jong, 1997).

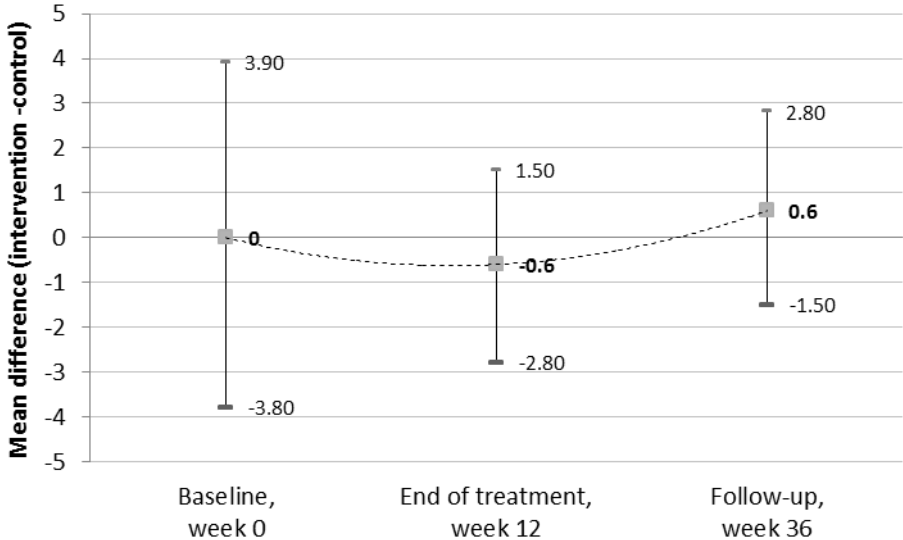
Post-treatment, the between group difference in change from baseline seemed to favour the intervention (see Figure 18), but was not significant (mean difference -0.60, 95% CI -3.18; 1.98, $p=0.65$). It was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (see Appendix 7), and assessed as very low (Appendix 8).

Figure 18: Forest plot RAQoL, end of treatment



To investigate the longer-term effect after treatment, the mean difference ($\pm 95\%CI$) between groups over time was analysed and plotted below (Figure 19). The negative mean difference (suggesting better disease-specific quality of life in the intervention group) directly post-treatment seems to disappear in the longer term and even suggest lower disease-specific quality of life in the intervention group. However, the differences directly post-treatment (i.e. week 12) and after 24 weeks of follow-up (i.e. week 36) are not statistically significant. This finding is downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 8).

Figure 19: Mean differences in RAQoL between groups over time



3.4.3 Crucial outcome measures reported by quasi-experimental study

Ellegaard (2013) reported grip strength for the intervention group (but not the control group) and did not find a statistically significant difference between baseline and directly posttreatment measurement. This finding is in line with the results from the RCTs reporting grip strength (see section 3.4.1.3 above).

3.5 Effects on important outcome measures

Important outcome measures reported include pain; the DAS-28; and the individual SF-36 subscales functional skills, physical aspects, general health, and pain.

3.5.1 Pain

Pain was measured by a visual analogue scale of 0-100 or 0-10 by seven studies of which six RCTs. Of the randomized studies, Manning (2014) was the only study that found a statistical significant post-treatment between-group difference (-14.7, $p < 0.05$) and a significant improvement in the within-group analysis for the intervention group (change of -13.0 from baseline to post-treatment, $p < 0.01$). Hsieh (2009) found a significant improvement ($p < 0.05$) within both groups; of 3.60 (on a 0-10 scale) at baseline vs. 2.70 at post-treatment in the supervised exercise group, and of 2.70 vs. 1.79

($p < 0.05$) in the home-based exercise group. Da Silva (2013) reported a significant within-group improvement at post-treatment for the intervention group (7.15 vs. 4.78, $p < 0.05$), but not in the control group. In the study by Strasser (2011) a significant reduction in pain was found for the intervention group at post-treatment (33.33 vs. 25.68, $p = 0.05$) and results for the control group were not stated. Seneca (2016,) reported a median between-group difference of -2.0 (on a 0-10 pain perception scale) that was not statistically significant ($p = 0.263$). Flint-Wagner (2009) also did not find statistical significant differences in the reported between-group analyses (mean change in intervention group to post-treatment -14.8, vs. control group -0.13, $p = 0.07$).

The non-randomised study of Ellegaard (2013) provided results for wrist pain at rest and wrist pain in motion, but only for the intervention group. A statistically significant within-group result was reported for wrist pain in motion (mean of 19.2 at baseline vs. 12.2 post-treatment, $p = 0.042$), but not in rest (mean of 8.5 at baseline vs. 5.4 post-treatment ($P = 0.199$)).

3.5.2 DAS-28

The DAS-28 was reported by three studies of which two RCTs. It is a composite of the number of swollen joints (maximum of 28), the number of tender joints (maximum of 28), the erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in a blood sample, and a assessment by the patient of his or her global assessment of health on a 10cm VAS-scale. An algorithm translates the answers to a score range from 2 to 10, with higher values indicating higher disease activity. A score above 5.1 indicates active disease, and a score of less than 3.2 low disease activity. A score of 2.6 or lower is seen as remission (Kiely, 2007)

The randomised studies show inconsistent results. Seneca (2015) found a statistically significant median between-group change of -0.52 ($p = 0.006$), but the within-group changes were not statistically significant. Strasser (2011) did not find a statistically significant result for the intervention group (3.57 at baseline vs. 3.12 at post-treatment, $p = 0.06$) and did not report results for the control. The non-randomised study of Stavropoulos (2013) found a significant within-group improvement for the intervention group at post-treatment (3.5 at baseline vs. 2.9, $p < 0.5$) and the between-group changes over time were statistically significant as well ($p = 0.008$).

3.5.3 Other important outcome measures

None of the studies reported data on delay of surgery, reduction of medication, reduction in hospital admission and/or length of hospital stay, patient compliance or safety, all of which were a priori defined as important outcome measures for this review.

4 Discussion and Conclusion

4.1 Summary of findings

This review found mixed results regarding the *crucial outcome measures* physical functioning and health-related quality of life on which supervised physical exercise therapy in patients with rheumatoid arthritis was compared to usual care.

4.1.1 Physical functioning

Physical functioning was measured with two questionnaires (the HAQ-DI questionnaire and the AIMS subscale of physical health), three grip measures (grip strength, left grip and grip ability), and two walk measures (50-foot walk test and timed up-and-go test).

For the HAQ-DI, data of three RCTs were pooled totalling 103 patients in the analysis. The pooled mean difference of -0.02 (95%CI -0.19; 0.15) post-treatment was not statistically significant ($p=0.78$). Heterogeneity was low (36%). A subgroup analysis, comparing results in a population with ≤ 5 years duration of disease versus a population with >5 years duration of disease, did not show statistical significant results in either of the subgroups, nor did it further reduce heterogeneity in outcomes. The post-treatment effect sizes as found in the pooled data as well as in the individual studies are very small ($<10\%$ change) and considered clinically insignificant. Sustainability of effect was not reported on. The results for physical functioning measured with the HAQ-DI were downgraded for shortcomings in study design and imprecision, and the strength of evidence for the pooled results was assessed as low (Appendix 8).

The AIMS subscale physical health was reported by one RCT at post-treatment and at 13 weeks follow-up after end of treatment, and included 32 patients. Post-treatment, the mean difference in change from baseline between groups was -0.54 (95%CI -1.64; 0.56), which was not statistically significant ($p=0.33$). The sustainability of effect after treatment had disappeared 13 weeks after end of treatment and results at that time point were also statistically insignificant. The effect size was also very small ($<5\%$) and considered clinically insignificant. The evidence for post-treatment and follow-up effects was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low.

Grip strength was reported by three RCTs at post-treatment and the pooled analysis included 146 patients. The standardised mean difference of -0.27 (95% CI -0.73; 0.19) was not statistically significant and heterogeneity was low (34%). This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision and the strength of evidence was assessed as low. The sustainability of effect in grip strength was reported by one study ($n=104$) for up to 24 weeks after the end of the intervention. Its results suggest that a small positive mean difference (indicating better grip strength in the intervention group) at post-treatment sustained or even further increased after the end of the intervention. Yet, this effect was not statistically significant at post-treatment or follow-up. The strength of evidence was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision, and assessed as very low. In addition, one case-control study reporting on grip strength

also found no statistical significant effect of supervised exercise, in line with the RCTs reporting on this.

Left grip was reported in one RCT (n=22) and found a small yet statistically significant result favouring the intervention group. It was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low.

Grip ability was reported in one RCT (n=104) and found a small statistical significant improvement post-treatment favouring the intervention group. This effect seemed to sustain to some extent up to 24 weeks after end of treatment, but the difference was not statistically significant anymore at that time point. The evidence was downgraded for shortcomings in study design and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low.

The 50-footwalk test was reported in two RCTs and pooled analyses included 52 patients. The small mean difference of -1.04 (95% CI: -3.08; 0.99) was not statistically significant (p=0.31) and the confidence interval relatively wide. This outcome was downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency, and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low.

The timed up-and-go test was reported by RCT study (n=102) and found a small yet statistical significant result with a mean difference of -2.81 (95% CI -5.13; -0.49, p=0.02) favouring the intervention group. It was downgraded for shortcomings in study design and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low.

4.1.2 Health-related quality of life

Health-related quality of life was measured with two questionnaires (SF-36 and RAQoL). Results for the SF-36 physical component scale were obtained from two RCTs and post-treatment effects were pooled for analysis, totalling 138 patients. The pooled results show a very small mean difference of -4.23 (96%CI -20.39 - 14.78) which is statistically insignificant (p=0.57) and has large heterogeneity (91%). The subgroup analysis for longer disease duration (1 RCT, n=102) shows a significant result favouring the intervention group (mean difference 12.08 (95% CI -19.73; -4.43, p=0.002), whereas in the patient population with shorter disease duration (1 RCT, n=36) no statistical significant effect was found. The findings on the SF-36 are downgraded for shortcomings in the study design, inconsistency and imprecision, and the strength of evidence was assessed as very low. No follow-up data after end of treatment are reported for this measure.

Findings on the RAQoL were reported by one RCT (n=89) directly post-treatment and at 24 weeks follow up after end of treatment. Post-treatment, the small between group difference in change from baseline seemed to favour the intervention, but was not significant (mean difference -0.60, 95% CI -3.18; 1.98, p=0.65). This negative mean difference (suggesting better disease-specific quality of life in the intervention group) directly post-treatment disappeared in 24 weeks follow-up yet the between-group difference at that time was also not statistically significant. These findings are downgraded for shortcomings in the study design and imprecision, and assessed as very low.

4.1.3 Other important outcomes

Results on the *important outcome measures* generally showed more favourable results for supervised exercise therapy. Four of the six of RCTs reporting on pain showed statistical significant reduction in pain favouring supervised exercise, while the other two RCTs found no effect. One quasi-experimental study (Ellegaard, 2013) demonstrated reduced wrist pain in motion but not on wrist pain in rest after a supervised hand-exercise program. Inconsistent results were found regarding disease activity (DAS-28) as the study of Seneca (2015) found a statistical significant effect favouring the supervised exercise, but Strasser (2011) did not.

None of the studies reported data on delay of surgery, reduction of medication, reduction in hospital admission and/or length of hospital stay, patient compliance or safety, all of which were a priori defined as important outcome measures for this review.

4.2 Methodological limitations

Regarding the methodological quality of the studies it should firstly be noted that in none of the studies participants, personnel or outcome assessors were blinded. As this is inherent to interventions that require active participation of participants and therapists and are largely evaluated by means of patient-reported outcome measures (PROMs), the evidence was not downgraded for this.

Of larger concern, and the main reason for downgrading evidence, are the small sample sizes, the relatively high drop-outs rates in the majority of studies and the lack of intention-to-treat analyses. Also, missing data analyses were not described in most studies, generating a high risk for attribution bias. Reporting bias was high in three studies due to selective reporting.

Furthermore, the exercise programs varied widely regarding type of exercise programme, duration of program, number of weekly sessions, intensity of training and in what denotes a “physical therapist” internationally. Due to the small number of studies and the large variation on all these aspects, no subgroup analyses could be done to find if specific programme characteristics would explain heterogeneity in outcomes. Regarding differences in patient population, the studies with longer disease duration versus shorter disease duration were analysed separately. For physical functioning measured with HAQ-DI this did not reduce heterogeneity in outcomes and no statistical significant effects were found in either of the subgroups. For HRQoL, measured with the SF-36, a statistical significant effect was found in the subgroup for longer disease duration and no effect was found in the subgroup for shorter disease duration. Sample sizes in the subgroups, particularly the one for shorter disease duration, are very small and the strength of evidence very low.

Finally, publication bias cannot be ruled out as the number of studies in this review (n=10) is small and some studies have sample sizes that generally seem insufficient for statistical testing (<30 patients). Indeed, most (small) studies did not report power calculations, or were powered at a clinical outcome such as grip strength. Of particular interest is that one of the larger studies (Manning, 2014; n=104) noted that they did not reach target recruitment. Thanks to lower than expected attrition rates, the study was marginally powered to detect a minimal clinical difference in

the primary outcome measure (Disability of Arm, Shoulder and Hand questionnaire). Given this, the power of the other studies to detect significant differences in the crucial outcomes of this review, is questionable.

4.3 Generalisability of results

The generalisability of this review's results to the Dutch health care setting is limited by the fact that the majority of studies were carried out in other countries and that supervision was performed by various professionals who, despite being called physical therapist or physiotherapist, may or may not be considered as such in the Netherlands. Furthermore, the large variation in exercise programs in terms of their content and intensity, coupled with the mixed results, warrants further caution when generalising the findings.

4.4 Comparability of findings to previous studies and guidelines

This review differs from previous reviews, most notably because it compared supervised active exercise therapy to usual care which could include either no intervention, an intervention other than physical exercise, a waitlist control group, or home-based physical exercise with a maximum of one supervised session. Previous studies compared active exercise to no exercise or to another form of (active) exercise and did not intent to single out the effect of supervision per se. Whereas the existing evidence base suffered from similar limitations as encountered in this review, i.e. limited number, quality and sample size of studies, findings of previous studies generally favoured exercise over no exercise (e.g. Hurkmans, 2009).

The current guidelines recommend physiotherapy, which is typically supervised, although the strength of evidence underpinning these guidelines is relatively low (see guidelines analysis). The experts who reviewed this report agree that supervised physiotherapy remains an important component of care for patients with RA, notwithstanding the effectiveness of modern medical treatment. Current guidelines, however do not provide very explicit recommendations regarding the type, duration, and frequency of exercise (for details see separate guidelines analysis) or indeed for or against supervised active exercise. What this review adds to the current evidence base is that, while there is no indication of adverse effects of supervised exercise versus usual care, its added value remains unclear and poorly studied.

4.5 Ongoing and future research

A number of ongoing studies have been identified of which approximately 10 investigate different forms of active supervised exercise and include similar outcome measures as this review (for details separate ongoing studies analysis). None of these seem to specifically compare supervised exercise vs (unsupervised) usual care.

All experts that reviewed this report suggested that future research should try to move beyond "exercise X vs. exercise Y" or "supervision vs. no supervision" dichotomies to fall in step with the rapid developments in healthcare practice and society, i.e. increasingly personalized and technology-supported interventions including e-health and telemonitoring. Their main concern with current studies is that these investigate a "one size fits all" type of approach. However, the amount and type of supervision that patients need may be much more personalized and variable over time than can be captured in fairly rigid intervention protocols that are tested in relatively small patient groups.

Herewith, a meaningful and sustainable effect of supervised exercise on the group level may not be signalled, also not in future studies unless these will allow for much larger sample sizes and longer follow-up. While the latter may sound as an obvious solution, funding for such studies is not prioritized by research funders and (contrary to pharmaceutical interventions) there is also no large industry behind exercise interventions that may sponsor research in this area. Therefore, different approaches such as pragmatic, adaptive trials that include more detailed characterization of patients (such as their self-efficacy or motivation, in addition to clinical health status) should be considered as a more efficient way to understand what types of exercise and supervision are effective for whom and when.

4.6 Conclusion

There is no strong evidence that, compared to usual care in patients with RA, supervised active exercise leads to improved health-related quality of life or overall physical functioning, except for marginal improvements in grip ability, left grip and time-up-and go tests and the HRQoL subgroup analysis in patients with disease duration longer than five years. In addition, a small favourable effect on self-reported pain was found in the majority of studies reporting this. The strength of evidence for all these findings is low to very low. None of the studies reported data on delay of surgery, reduction of medication, reduction in hospital admission and/or length of hospital stay, patient compliance or safety.

The evidence base for the findings of this review is weak, as very few studies were found to meet this review's inclusion criteria, and the ones that did have serious methodological limitations. While the robustness of this conclusion to potentially different findings in new studies is limited, no ongoing or planned studies addressing this specific PICOT were found in the major clinical trial registries.

Experts agree that exercise, although poorly specified in current guidelines and with a limited evidence base for its effectiveness, is an important element of care for patients with RA. They suggest that future studies should investigate in more detail "what works for whom" in terms of type, frequency and intensity of (supervised) exercise, and for example consider the role of e-health and telemonitoring solutions to potentially substitute physiotherapy visits for some groups of patients.

References

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9):2569-81.
- American Physical Therapy Association (2015). Who are physical therapists? Available at: <http://www.apta.org/AboutPTs/>. Accessed on October 10, 2016.
- Breedland I, Van Scheppingen C, Leijnsma M, et al. (2011). Effects of a group-based exercise and educational program on physical performance and disease self-management in rheumatoid arthritis: a randomised controlled study. *Physical Therapy* 91(6):879-893.
- Bruce B & Fries JF (2003). The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 1(20):1-6.
- Cima SR, Barone A, Porto JM, Abreu DC (2009). Strengthening exercises to improve hand strength and functionality in rheumatoid arthritis with hand deformities: a randomized, controlled trial. *Rheumatology International* 33(3):725-32.
- Da Silva KN, Teixeira LE, Imoto AM et al (2013). Effectiveness of sensorimotor training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Rheumatology International* 33(9):2269-75.
- De Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, et al. (1997). The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *British Journal of Rheumatology* 36:878-83.
- De Jong, Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. (2003). Is a long-term high-intensity exercise programme effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis & Rheumatism* 48(9):2415-2424.
- Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Lund H, et al (2011). The effect of isometric exercise of the hand on the synovial blood flow in patients with rheumatoid arthritis measured by color Doppler ultrasound. *Rheumatology International* 33(1):65-70.
- Farivar SS, Cunningham WE, Hays RD (2007). Correlated physical and mental health summary scores for the SF-36 and SF-12 Health Survey, V.1. *Health and Quality of Life Outcomes* 5:54.
- Flint-Wagner HG, Lisse J, Lohman TG, et al (2009). Assessment of a sixteen-week training program on strength, pain, and function in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 15(4):165-71.
- Fransen J, van Riel P (2005). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 23(Suppl39):S93-S99.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology* 64:1294-1302.
- GRADE (2016). GRADE Working Group. Available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed on September 29th 2016.

- 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 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Hsieh LF, Chen SC, Chuang CC, et al (2009). Supervised aerobic exercise is more effective than home aerobic exercise in female Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rehabilitation Medicine* 41(5):332-7.
- Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, et al. (2009). Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006853.
- Kiely P (2007). The DAS28 score. National Rheumatoid Arthritis Society: Maidenhead. Available at: <http://www.nras.org.uk/the-das28-score>. Accessed on October 13 2016.
- Manning VL, Hurley MV, Scott DL, et al. (2014). Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research* 66(2):217-27.
- Medisch Contact (2016). Themanummer Reumatologie. *Medisch Contact*, 12 September 2016.
- Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, et al. (1992). AIMS2: the content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scale health status questionnaire. *Arthritis & Rheumatology* 35:1-10.
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (2009). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis.
- Review Manager (RevMan) [Computer program] (2014). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Richards, P and De Wit M (Eds) (2012). The OMERACT Glossary for patient research partners. Available at: http://www.omeract.org/omeract_publications.php. Accessed on October 10, 2016.
- Seneca T, Hauge EM, Maribo T (2015). Comparable effect of partly supervised and self-administered exercise programme in early rheumatoid arthritis - a randomised, controlled trial. *Danish Medical Journal* 62(8):A5127.
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, et al. (2013). Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(11):1819-25.
- Strasser B, Leeb G, Strehblow C, et al. (2011). The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 30(5):623-32.
- The Cochrane Collaboration (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Available at: <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed on October 10, 2016.

Wan X, Wang W, Liu J, Tjong T (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range, and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology* 14:135.

Appendices

Appendix 1: Excluded studies and reasons for exclusion

Study	Reason for exclusion	Reference
1 Adams et al., 2012	Is a study protocol	Adams J, Bridle C, Dosanjh S, Heine P, Lamb SE, Lord J, et al. Strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of the hand (SARAH): design of a randomised controlled trial of a hand and upper limb exercise intervention--ISRCTN89936343. BMC musculoskeletal disorders. 2012;13:230.
2 Ayhan et al., 2011	Is an inpatient programme.	Ayhan F, Gecene M, Gunduz R, Borman P, Yorgancioglu R. Long-Term Effects of Comprehensive Inpatient Rehabilitation on Function and Disease Activity in Patients with Chronic Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Turkish Journal of Rheumatology. 2011;26(2):135-44.
3 Azeez et al., 2014	Is a conference abstract.	Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Wilson F, Cunnane G. Effects of exercise on body composition, cardiovascular fitness, muscle strength, and cognition in patients with rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial of a patient-specific exercise programme. Arthritis and Rheumatology [Internet]. 2014; 66:[S1274 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/929/CN-01049929/frame.html
4 Baruth et al., 2011	Intervention is a behaviour change intervention.	Baruth M, Wilcox S. Effectiveness of Two Evidence-Based Programs in Participants With Arthritis: Findings From the Active for Life Initiative. Arthritis Care & Research. 2011;63(7):1038-47.
5 Baxter et al., 2016	Intervention is without any supervision-	Baxter SV, Hale LA, Stebbings S, Gray AR, Smith CM, Treharne GJ. Walking is a feasible physical activity for people with rheumatoid arthritis: a feasibility randomized controlled trial. Musculoskeletal Care 2016 Mar;14(1):47-56. 2016.
6 Bearne et al., 2012	Is a conference abstract.	Bearne L, Manning V, Scott DL, Hurley M. Exercise therapy in the management of upper limb dysfunction in rheumatoid arthritis. Rheumatology (United Kingdom) [Internet]. 2012; 51:[iii16-iii7 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/548/CN-01008548/frame.html
7 Brodin et al., 2008	Is a coaching programme.	Brodin N, Eurenus E, Jensen I, Nisell R, Opava CH, Grp PS. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: A multicenter, randomized, controlled study. Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research. 2008;59(3):325-31.
8 Brorsson et al., 2009	Compares RA-patients to healthy controls.	Brorsson S, Hilliges M, Sollerman C, Nilsson A. A SIX-WEEK HAND EXERCISE PROGRAMME IMPROVES STRENGTH AND HAND FUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Journal of Rehabilitation Medicine. 2009;41(5):338-42.
9 Callahan et	Inclusion	Callahan LF, Mielenz T, Freburger J, Shreffler J, Hootman J,

	al., 2008	criterion is self-reported arthritis	Brady T, et al. A Randomized controlled trial of the people with arthritis can exercise program: Symptoms, function, physical activity, and psychosocial outcomes. <i>Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research</i> . 2008;59(1):92-101.
10	Chang et al., 2014	Includes only baseline data	Chang RW, Semanik PA, Lee J, Feinglass J, Ehrlich-Jones L, Dunlop DD. Improving physical activity in arthritis clinical trial (IMPAACT): study design, rationale, recruitment, and baseline data. <i>Contemporary clinical trials</i> . 2014;39(2):224-35.
11	De Jong et al., 2009	Compares two types of supervised exercise (usual care group partly also receives physical therapy).	de Jong Z, Munneke M, Kroon HM, van Schaardenburg D, Dijkmans BAC, Hazes JMW, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical Rheumatology</i> . 2009;28(6):663-71.
12	Dogu et al., 2013	Compares two types of exercise.	Dogu B, Sirzai H, Yilmaz F, Polat B, Kuran B. Effects of isotonic and isometric hand exercises on pain, hand functions, dexterity and quality of life in women with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology international</i> . 2013;33(10):2625-30.
13	Durcan et al., 2014	Intervention is home-based.	Durcan L, Wilson F, Cunnane G. The effect of exercise on sleep and fatigue in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. <i>The Journal of rheumatology</i> . 2014;41(10):1966-73.
14	Evans et al., 2013	Intervention is yoga.	Evans S, Moieni M, Lung K, Tsao J, Sternlieb B, Taylor M, et al. Impact of Iyengar yoga on quality of life in young women with rheumatoid arthritis. <i>The Clinical Journal of Pain</i> 2013 Nov;29(11):988-997. 2013.
15	Evans et al., 2010	Intervention is yoga.	Evans S, Moieni M, Taub R, Subramanian SK, Tsao JC, Sternlieb B, et al. Iyengar yoga for young adults with rheumatoid arthritis: results from a mixed-methods pilot study. <i>Journal of pain and symptom management</i> . 2010;39(5):904-13.
16	Feldthusen et al., 2016	Intervention is about developing a self-care plan.	Feldthusen C, Dean E, Forsblad-d'Elia H, Mannerkorpi K. Effects of Person-Centered Physical Therapy on Fatigue-Related Variables in Persons With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> . 2016;97(1):26-36.
17	Figen et al., 2011	Is a duplicate of the study of Figen Ayhan above.	Figen A, Gecene M, Gunduz R, Borman P, Yorgancioglu R. Long-term effects of comprehensive inpatient rehabilitation on function and disease activity in patients with chronic rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. <i>Turkish Journal of Rheumatology</i> 2011;26(2):135-144. 2011.
18	Franke et al., 2007	Intervention is radon spa.	Franke A, Reiner L, Resch KL. Long-term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double-blinded trial. <i>Rheumatology International</i> 2007 Jun;27(8):703-713. 2007.
19	Gizinska et al., 2015	Intervention is cryotherapy.	Gizinska M, Rutkowski R, Romanowski W, Lewandowski J, Straburzynska-Lupa A. Effects of Whole-Body Cryotherapy in Comparison with Other Physical Modalities Used with Kinesitherapy in Rheumatoid Arthritis. <i>Biomed Research International</i> . 2015.

20	Goodwin et al., 2015	Compares two types of exercise.	Goodwin PC, Al Qubaeissy K, Gregory W, Fatoye F, Yohannes AM. The effectiveness of aquatic physiotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. <i>Physiotherapy (United Kingdom)</i> [Internet]. 2015; 101:[eS464-eS5 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/496/CN-01126496/frame.html .
21	Hagel et al., 2010	Is not about RA.	Hagel S, Lindqvist E, Bremander A, Petersson IF. Team-based rehabilitation improves long-term aerobic capacity and health-related quality of life in patients with chronic inflammatory arthritis. <i>Disability and rehabilitation</i> . 2010;32(20):1686-96.
22	Häkkinen et al., 1997	Study is too old.	Hakkinen A, Malkia E, Hakkinen K, Jappinen I, Laitinen L, Hannonen P. Effects of detraining subsequent to strength training on neuromuscular function in patients with inflammatory arthritis. <i>British Journal of Rheumatology</i> 1997 Oct;36(10):1075-1081. 1997.
23	Häkkinen et al., 2004	Study is too old.	Hakkinen A, Sokka T, Kautiainen H, Kotaniemi A, Hannonen P. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2004 Aug;63(8):910-916. 2004.
24	Heine et al., 2013	Is a conference abstract.	Heine P, Williams MA, McConkey C, Lord J, Dosanjh S, Williamson E, et al. Sarah: Strengthening and stretching for people with rheumatoid arthritis of the hands: A randomised controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> [Internet]. 2013; 72. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/552/CN-01011552/frame.html
25	Holla et al., 2009	Is not randomised/quasi-randomised.	Holla J, Fluit M, van Schaardenburg D, Dekker J, Verhagen E, Steultjens M. Recreational Exercise in Rheumatic Diseases. <i>International Journal of Sports Medicine</i> . 2009;30(11):814-20.
26	Hurkmans et al., 2010	Intervention is not supervised.	Hurkmans EJ, van den Berg MH, Runday KH, Peeters AJ, le Cessie S, Vlieland T. Maintenance of physical activity after Internet-based physical activity interventions in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> . 2010;49(1):167-72.
27	Jahanbin et al., 2014	Supervision is done by the researcher.	Jahanbin I, Hoseini Moghadam M, Nazarinia MA, Ghodsbin F, Bagheri Z, Ashraf AR. The effect of conditioning exercise on the health status and pain in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled clinical trial. <i>International Journal of Community Based Nursing and Midwifery</i> 2014 Jul;2(3):169-176. 2014.
28	Janse-Van Rensburg et al., 2012	Outcome measures are not patient-relevant.	Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Effect of exercise on cardiac autonomic function in females with rheumatoid arthritis. <i>Clinical rheumatology</i> . 2012;31(8):1155-62.
29	Jong et al., 2009	Duplicate of De Jong.	Jong Z, Munneke M, Kroon HM, Schaardenburg D, Dijkmans BAC, Hazes JMW, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical rheumatology</i> [Internet]. 2009; 28(6):[663-71 pp.]. Available from:

		http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/79/CN-00753779/frame.html	
30	Kelley et al., 2014	Is a review directed on depressive symptoms.	Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis and other rheumatic disease: a systematic review of meta-analyses. <i>BMC musculoskeletal disorders</i> . 2014;15:121.
31	Lamb et al., 2015	Is supervised versus supervised exercise.	Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, Adams J, Dosanjh S, Dritsaki M, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. <i>Lancet (London, England)</i> . 2015;385(9966):421-9.
32	Lemmey et al., 2009	Control is low intensity range of motion exercise.	Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. <i>Arthritis and rheumatism</i> . 2009;61(12):1726-34.
33	Lemmey et al., 2012	Control is low intensity range of motion exercise.	Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM, Jones J, Maddison PJ. Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study. <i>Arthritis care & research</i> . 2012;64(1):71-5.
34	Mahidashtizad et al., 2013	Is a conference abstract.	Mahidashtizad S, Salajegheh A. Effects of aquatic therapy versus conventional land-based exercise on pain relief in rheumatoid arthritis. <i>Regional anesthesia and pain medicine [Internet]</i> . 2013; 38(1). Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/149/CN-01011149/frame.html .
35	Manning et al., 2013	Is a conference abstract.	Manning V, Hurley M, Scott DL, Choy E, Bearne L. Upper limb exercise, education and self-management in early rheumatoid arthritis (the extra programme)-results from a randomised controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases [Internet]</i> . 2013; 72. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/546/CN-01011546/frame.html
36	Metsios et al., 2014	Outcome measures are not patient-relevant.	Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Sandoo A, Dimitroulas T, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2014;73(4):748-51.
37	Moonaz et al., 2015	Intervention is yoga.	Moonaz SH, Bingham CO, 3rd, Wissow L, Bartlett SJ. Yoga in Sedentary Adults with Arthritis: Effects of a Randomized Controlled Pragmatic Trial. <i>The Journal of rheumatology</i> . 2015;42(7):1194-202.
38	Nordgren et al., 2012	Is an observational cohort study	Nordgren B, Friden C, Demmelmaier I, Bergstrom G, Lundberg IE, Dufour AB, et al. An outsourced health-enhancing physical activity programme for people with rheumatoid arthritis: exploration of adherence and response. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> . 2015;54(6):1065-73.
39	Nordgren et al., 2015	Is an observational cohort study.	Nordgren B, Friden C, Demmelmaier I, Bergstrom G, Opava CH. Long-term health-enhancing physical activity in rheumatoid arthritis - the PARA 2010 study. <i>Bmc Public Health</i> . 2012;12.

40	Orlova et al., 2015	Is a conference abstract.	Orlova E, Karateev D, Denisov L, Kochetkov A, Nasonov E. Comparative efficacy of two exercises programs in patients with early rheumatoid arthritis: 6-month randomized controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> [Internet]. 2015; 74:[415 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/897/CN-01128897/frame.html
41	Rahnama et al., 2012	Compares to types of exercise. Inclusion criteria not described.	Rahnama N, Mazloum V. Effects of strengthening and aerobic exercises on pain severity and function in patients with knee rheumatoid arthritis. <i>International Journal of Preventive Medicine</i> 2012 Jul;3(7):493-498. 2012.
42	Reid et al., 2011	Is about the study design.	Reid A, Brady A, Blake C, Mongey AB, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Randomised controlled trial examining the effect of exercise in people with rheumatoid arthritis taking anti-TNFalpha therapy medication. <i>BMC musculoskeletal disorders</i> . 2011;12:11.
43	Rensburg et al., 2012	Is the same article as Janse-Van Rensburg	Rensburg DCJ, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Effect of exercise on cardiac autonomic function in females with rheumatoid arthritis. <i>Clinical rheumatology</i> [Internet]. 2012; 31(8):[1155-62 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/680/CN-00902680/frame.html
44	Rønningen et al., 2008	Compares two types of exercise.	Rønningen A, Kjekken I. Effect of an intensive hand exercise programme in patients with rheumatoid arthritis. <i>Scandinavian Journal of Occupational Therapy</i> . 2008;15(3):173-83 11p.
45	Salmon et al., 2008	Is a feasibility study with 8 participants.	Salmon V, Hewlett S, Walsh N, Kirwan JR, Morris M, Urban M, et al. Acceptability of a novel physical activity and self-management intervention for managing fatigue in rheumatoid arthritis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> [Internet]. 2015; 74:[1322 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/859/CN-01128859/frame.html
46	Sandstadt et al., 2015	One-group design	Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo I, Bye A. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. <i>European journal of applied physiology</i> . 2015;115(10):2081-9.
47	Shin et al., 2015	Intervention is tai chi.	Shin JH, Lee Y, Kim SG, Choi BY, Lee HS, Bang SY. The beneficial effects of Tai Chi exercise on endothelial function and arterial stiffness in elderly women with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Research & Therapy</i> . 2015;17.
48	Singh et al., 2011	Intervention is yoga.	Singh VK, Bhandari RB, Rana BB. Effect of yogic package on rheumatoid arthritis. <i>Indian journal of physiology and pharmacology</i> . 2011;55(4):329-35.
49	Siqueira et al., 2012	Compares two types of exercise.	Siqueira US, Orsini LG, Mello MT, Szejnfeld VL, Pinheiro MM. Water exercises do not improve body composition in women with rheumatoid arthritis: The hydratrial (hydrotherapy in rheumatoid arthritis). <i>Archives of osteoporosis</i> [Internet]. 2012; 7:[S143-s4 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/116/CN-01005116/frame.html

50	Sjoquist et al., 2010	Intervention is about coaching.	Sjoquist ES, Almqvist L, Asenlof P, Lampa J, Opava CH. Physical activity coaching and health status in rheumatoid arthritis: a person-oriented approach. <i>Disability and rehabilitation</i> . 2010;32(10):816-25.
51	Sjoquist et al. 2011	Intervention is about coaching.	Sjoquist ES, Brodin N, Lampa J, Jensen I, Opava CH. Physical activity coaching of patients with rheumatoid arthritis in everyday practice: a long-term follow-up. <i>Musculoskeletal care</i> . 2011;9(2):75-85.
52	Smolen et al., 2015	Intervention is not exercise.	Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, Grassi W, Gaillez C, Poncet C, et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE). <i>Arthritis research & therapy</i> . 2015;17:157.
53	Staalesen et al., 2009	Intervention lasts 4 weeks only.	Staalesen Strumse YA, Nordvag BY, Stanghelle JK, Roisland M, Winther A, Pajunen PA, et al. The efficacy of rehabilitation for patients with rheumatoid arthritis: comparison between a 4-week rehabilitation programme in a warm and a cold climate. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> 2009 Jan-Feb;38(1):28-37. 2009.
54	Swärdh et al., 2016	Is an unsystematic review.	Swärdh E, Brodin N. Effects of aerobic and muscle strengthening exercise in adults with rheumatoid arthritis: a narrative review summarising a chapter in <i>Physical activity in the prevention and treatment of disease (FYSS 2016)</i> . <i>British Journal of Sports Medicine</i> . 2016;50(6):362-8 7p.
55	Symmons et al., 2010	Article is not about effect of exercise.	Symmons DPM. Rheumatoid arthritis: assessing disease activity and outcome. <i>Clinical Medicine</i> . 2010;10(3):248-51.
56	Wadley et al., 2014	Outcome measures are not patient-relevant.	Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, Kitas GD, et al. Three months of moderate-intensity exercise reduced plasma 3-nitrotyrosine in rheumatoid arthritis patients. <i>European journal of applied physiology</i> . 2014;114(7):1483-92.
57	Williams et al., 2015	Is a pre-post-design.	Williams MA, Williamson EM, Heine PJ, Nichols V, Glover MJ, Dritsaki M, et al. Strengthening And stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand (SARAH). A randomised controlled trial and economic evaluation. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> . 2015;19(19):1-222.
58	Williams et al., 2010	Intervention is home-based.	Williams SB, Brand CA, Hill KD, Hunt SB, Moran H. Feasibility and Outcomes of a Home-Based Exercise Program on Improving Balance and Gait Stability in Women With Lower-Limb Osteoarthritis or Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> . 2010;91(1):106-14.
59	Williamson et al., 2015	Is a conference abstract.	Williamson E, Williams M, Heine P, Adams J, Dosanjh S, Melina D, et al. Sarah: Strengthening and stretching for people with rheumatoid arthritis of the hands: A randomised controlled trial. <i>Physiotherapy (United Kingdom) [Internet]</i> . 2015;

101:[eS814-eS5 pp.]. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/470/CN-01126470/frame.html>.

Appendix 2: In- and exclusion criteria

Study	Design	Funding	N	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Breedland, 2011	RCT	Stichting Beatrixoord Noord-Nederland	34	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Age 18-66	Severe disease activity (DAS-28 score of > 5.1), Cardiac or pulmonary disease that limit ability to participate in the programme, Steinbrocker classification of functional capacity \geq 3, No stable medication for RA, Intra-articular injections during the time of the study
Cima, 2013	RCT	The State of Sao Paulo Foundation for Research—FAPESP (for purchasing the handgrip dynamometer)	20	Diagnosed with RA (specific criteria are not stated), Each hand presenting at least one deformity (either “swan neck”, “boutonniere finger”, or “z-shaped thumb”), Ulnar deviation being present in both hands	Not stated.
Da Silva, 2013	RCT	Not stated	102	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Age 40 and older	Participating in an exercise programme 3 months prior to the study, Non-controlled high blood pressure, Decompensated diabetes mellitus, Decompensated thyroid disease, Cardiorespiratory diseases, Functional classes (degree IV) or another form of rheumatic disease (except for light osteoarthritis)
Ellegaard, 2013	Controlled trial <i>Not included in meta-analysis</i>		42	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Female, Being in a stable period of the disease (defined as not requiring a change of medication), Ultrasound Doppler (USD) activity in the wrist joint (indicating increased blood supply in the tissue)	A change of medication leads to exclusion, but only in the control group.
Flint-Wagner, 2009	RCT		24	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Functional class I and II, Older than 18 years, On a stable dose of infliximab for at least four months, No other biological therapies	Having participated in strength training exercise or an aerobic exercise regimen of 150min/week or more during the previous 3 months
Hsieh, 2009	RCT	Not stated	30	Diagnosis of RA according to ACR criteria, 20-65 years; Disease duration of at least 6 months; Controlled status of disease (no acute signs of inflammation)	Arthroplasties or major surgery in the knee and hip joints; Serious cardiac or pulmonary disease; Any other severe medical condition; Severe arthritis of the knee joints that does not allow bicycle testing
Manning, 2014	RCT		104	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Disease duration of five years or less,	Intramuscular or upper extremity intraarticular steroid injections during the last 4 weeks, Upper extremity surgery or

				Above 18 years, No contraindications to upper extremity exercises	physiotherapy during the previous 6 months, Unable to provide written consent
Seneca, 2015	RCT	None	51	Diagnosis of RA according to ACR or EULAR criteria. Disease duration of five years or less Above 18 years	High disease activity according to DAS with C-reactive protein (DAS28-CRP): > 5.1, Myocardial infarction within past 6 months, Angina pectoris, Hypertension at $\geq 180/ \geq 110$ mmHg or treated hypertension at 160- 179/100-109 mmHg, Treatment with beta-blockers Presence of symptoms of severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease.
Strasser, 2011	RCT	Not stated	40	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Duration of RA symptoms >2 years, Stable drug therapy during preceding 3 months.	Contraindication to perform physical exercise; Participation in other study program; Cardiac arrhythmia, recent myocardial infarction, stroke, cancer, or untreated hypertension.
Stavro- poulos, 2013	Con- trolled trial		38	Diagnosis of RA according to ACR criteria, Sedentary lifestyle (no participation in structured exercise in the last 6 months), Stable disease (no change of drugs in the last 3 months)	Joint surgery in the preceding 6 months, Amputation, Co-morbidity through which patients are unable to exercise according to the American College of Sports Medicine guidelines.

RCT=Randomised controlled trial,
ACR=American College of Rheumatology,
DAS-28=Disease Activity Score

Appendix 3: Characteristics of physiotherapy

Study	Intervention group			Description of additional intervention	Control group		
	Type of exercise, duration, groups	Supervision: By whom, how often	Detailed description		Type of intervention, duration	Supervision: By whom, how often	Detailed description
Breedland, 2011	Physical exercise combined with self-management and education (FIT), 8 weeks, In groups, size not stated	Physical therapist, 2x / weeks for 90 minutes for 8 weeks	<p>Physical exercise with self-management</p> <p><u>Physical exercise:</u> 3h/week in 2 sessions Muscle exercise circuit and bicycle training 1x/week for 1h, Sports 1x/week for 1h (various exercises, such as badminton or table tennis), Aqua jogging 2x/week 30min</p> <p>Muscle exercise: Isokinetic muscle exercise circuit performed at 40% to 60% of 1 repetition maximum, gradual increase of load of 5%/week. 3 sets of 20 contractions. Bicycle training started at 60% of the age-predicted maximum heart rate. Intensity increased depending on performance.</p> <p>Self-management: Was included in the exercise sessions and consisted of (1) mastery experiences, (2) verbal persuasion, (3) vicarious experience, and (4) cognitive processing of physiologic and affective states</p>	<p>Education:</p> <p>1x/week for 60 min. A multidisciplinary team of health care professionals gave advice on how to handle the consequences of RA.</p>	Waiting list control group	None	
Cima, 2013	Rehabilitation programme, 8 weeks	Physiotherapist, 2x / week for 8 weeks lasting 35 minutes, a total of 20 sessions	<p>Exercises to strengthen the extrinsic and intrinsic muscles of the hand</p> <p>Supervised exercise for 2x / week. Patients were instructed to conduct the exercise at home 3x / week and received a primer with instructions.</p>	None	Control group, No sessions	None	No treatment for improving handgrip-strength, instruction to continue with habitual daily activities as usual.

			<p><u>Exercise:</u> Patients sat down with feet on floor. A series of exercise was conducted beginning with free and motor-coordinating tasks, followed by strength exercise. A Digiflex hand exerciser, modelling mass, and elastics were used. Average session length was 35min. Intensity was adjusted every 3 days by increasing repetitions and load.</p> <p>Instruction to continue with habitual daily activities as usual.</p>				
Da Silva, 2013	Sensorimotor training and clinical drug treatment 16 weeks, Groups of 5 patients	Physical therapist, 2x/week, 30-50min/session for 16 weeks	<p>Sensorimotor training: 2x/week, 30-50min/session</p> <p>Warm-up (5-10min): stretching, walking 5min at fast pace</p> <p>Sensorimotor training: Progressed from stable to unstable surfaces and in difficulty. Training of gait in a line, changing directions, training with obstacles, change in support base, exercises with eyes open and closed,</p> <p>Cool-down: walking 5mins at slow pace, stretching</p>	Clinical drug treatment: Treatment with Methotextrate, Leflunomide, and/or Prednisolone (5mg)	Clinical drug treatment	N/a	Treatment with Methotextrate, Leflunomide, and/or Prednisolone (5mg)
Ellegaard, 2012	Grip-strength training, 8 weeks, Individual training	Not specified, 1 instruction session, one in-between session with project leader	<p>Grip-strength training</p> <p>Training was targeted on the wrist joint with most pronounced USD activity.</p> <p>In an instruction sessions the exercise was introduced. A rubber ball should be squeezed with 60% of maximal grip strength for 10s. Patients conducted 5 exercises per day, 2 times. The programme was adapted (e.g. increase in number of repetitions) on an individual basis.</p>	N/a	Control group		No information provided

			<p>After 4 weeks, all patients saw the project leader, who determined if the number of exercises needed to be increased.</p> <p>All participants were contacted by phone weekly (unclear by whom) to encourage them or to advise to stop the training when problems occur.</p>			
Flint-Wagner, 2009	High-intensity strength training programme, 16 weeks	Certified trainers, 3x / week for 75 minutes for 16 weeks	<p>Individualised, high-intensity strength training and support programme</p> <p><u>Strength training:</u> 3 sessions of ~75mins/week; Walking warm-up, strength training, aerobic exercise, abdominal exercises, cool-down with walking and stretching; 2 orientation sessions before start, 1 one-on-one assessment to analyse individual needs; 3 options were available at each session and each exercise: Thera-Band or body weight for resistance, Thera-Band and weight machines, dumbbells and weight machines; The exercises included leg press, leg curl, hip abduction, hip adduction, calf raise, incline press, row, and hammer curl; At every session, 6-8 repetitions of each exercise were completed for 2 times.</p> <p>Patients progressed to more weight when they could complete an exercise 2x in a row properly, without joint pain, in discussion with trainer. Patient progression was advised based on keeping the load at 70-85% of their maximum.</p>	<u>Support programme:</u> A variety of social and personal reinforcement strategies was used.	Standard care	Standard care as provided by the rheumatologist
Hsieh, 2009	Supervised exercise, 8 weeks. 7-8 patients per group	Physical therapist in co-operation with a physiatrist, 8 weeks, 3x / week for 1h	<p>Supervised exercise</p> <p>Session: 10 min stretching, 10 min warm-up with treadmill, cycle ergometer or other exercise machine,</p>		Home exercise, 8 weeks	<p>Physical therapist, Every participant was instructed once.</p> <p>Session: 10 min stretching, 10 min warm-up , 30 min aerobic exercise with walking,</p>

			<p>30 min pool-exercise, 10 min cooling down.</p> <p>The training was done at a target heart rate of 50-80% of peak oxygen intake for at least 30 min in a session.</p>			<p>The physical therapist called the participants every two weeks (unclear what the content of the calls was) and checked the exercise log at the end of the 8 weeks.</p> <p>swimming, bicycling, or aerobic dance, 10 min cooling down.</p> <p>The training was done at a target heart rate of 50-80% of peak oxygen intake for at least 30 min in a session (this could be split up into several bouts of exercise).</p> <p>Patients were instructed to keep a training log.</p>
Manning, 2014	EXTRA-programme: Education, self-management , and upper extremity exercise training. 12 weeks	Physiotherapist, 4 sessions of 1h during the first 10 weeks of the intervention	<p>EXTRA-programme: 12 weeks home exercise, complemented by 4 sessions in the first 2 weeks.</p> <p><u>Supervised sessions:</u> 15 min interactive sessions to increase knowledge of RA, exercise, self-efficacy, and disease management with the aim of longer-term exercise participation. Behaviour change strategies were taught.</p> <p>Then; 15 min exercise warm-up, a personalised exercise circuit of 6 upper extremity exercises, exercise cool-down.</p> <p><u>Home exercise programme:</u> Patients were asked to complete the exercises taught in the sessions every day at home for</p>	Usual care	None	Care as usual by the patient's medical team

			12 weeks. Equipment was provided. Patients received a handbook with a description of the programme, all exercises, advice on exercise modification, and a diary to record adherence and intensity.				
Seneca, 2015	Supervised intensive exercise followed by unsupervised intensive exercise; 6 weeks supervised + 6 weeks unsupervised; 2-4 patients per group	Physiotherapist, 2x per week 1hr	Six weeks of supervised training followed by 6 weeks unsupervised training <u>Supervised:</u> <i>Exercise:</i> 30 min of physical fitness on exercise bike, intensity level 15-16 on Borg Rating of Perceived Exertion scale. Bike training used as warm up before strength exercises. <i>Strength:</i> 30 min muscle strength training (legs, shoulders, trunk extensors and flexors) Exercises repeated 3x as circle training with rest period of ~5 min between each set Intensity level 12 Repetition Maximum, kept through the 12 weeks. Intensity load increased at least every 2 weeks, adjusted to patients' symptoms. <u>Unsupervised:</u> Patients were recommended to continue exercising in their local community.	All patients were advised to be active according to the recommendations of the Danish Health and Medicines Authority.	12 weeks of self administered exercises in local community	Patients were recommended to exercise at the same intensity level as the supervised group	All patients were advised to be active according to the recommendations of the Danish Health and Medicines Authority.
Strasser, 2011	Combined strength and endurance training program, 6 months	Professional instructor and experienced physician, 2x week, 45-80min per session	<u>Strength training</u> Series of exercises for major muscle groups, individualized, progressive training load. Exercises to strengthen upper body: bench press (pectoralis), chest cross (horizontal flexion of the shoulder joint), shoulder press (trapezius), pull downs (latissimus dorsi), bicep curls, tricep extensions, and sit ups for abdominal muscles. Lower body exercises: leg press (quadriceps)		Self-administered stretching exercises	Patients instructed to perform stretching exercises 2x per week, without using additional resistance, to maintain joint mobility. Patients were	

			femoris). <u>Endurance training</u> Performed on cycle ergometer. Week 1-4: 15 min each session. From week 5: exercise sessions increased by 5 min every 4 weeks. The total exercise time per week during the last 4 weeks (excluding warm up and cool down) was 80 min. Training was controlled by an HR according to 60% of VO2max.				free to continue recreational physical activity except strength training and systematic endurance training.
Stavropoulos, 2013	Individualised exercise, 6 months	Exercise physiologists and resident exercise supervisors, 3 instruction sessions, 2 of 3 sessions per week were semi-supervised ("supervised environment), 3x/week for 50 minutes for 6 months	Individualised exercise: First, an exercise tolerance test was conducted on which the individualised programme was based. At the first 3 visits, participants were instructed in their exercise programme and the equipment. The sessions took place in a semi-supervised manner. <u>Session:</u> Patients used the equipment they preferred and were asked to exercise at a heart rate of 70% VO2max for 30-40 minutes. 3 circuits per sessions (such as walk on treadmill, cycles, row, or hand ergometer) for 3-4 min each and a resting interval of 1 min. One sessions lasted 50 minutes: 10min warm-up, 30-40min main session, 3-4min cooling down. After 3 months, resistance training was added with 3 sets of 10-15 repetitions. The intensity was adjusted monthly.	An information leaflet from the British Heart Foundation and Arthritis Research UK was provided (content unclear).	Verbal advice	1x verbal advice, Monthly contact by phone, 2 sessions on lifestyle change	Verbal advice on the cardiovascular and arthritis-related benefits of exercising. They were contacted by phone monthly for further advice and support (not clear by whom and what the content of the calls was). At the assessments they had one-on-one conversations on lifestyle changes. An information leaflet from the British Heart Foundation and Arthritis Research UK was provided (content unclear).

USD=Ultrasound Doppler

Appendix 4: Outcome measures and results

Study	Moments of measurement	All reported outcome measures, measurement instrument	Results on crucial and important outcome measures (Intervention vs. control group)
Breedland, 2011	T0: Baseline T1: End of programme (week 9) T2: 13 weeks after end of programme (week 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic capacity, VO₂max • Muscle strength of elbow flexors, elbow extensors, knee flexors, and knee extensors; sum score of the mean values of the upper-extremity (UE) and lower-extremity (LE) flexors and extensors of both sides • Self-reported health status, Dutch AIMS2. The scales physical functioning, psychological functioning, and social interaction were used. 	<p>T0 vs. T1, means.</p> <p><u>AIMS-physical health:</u> Intervention: 1.95 vs. 1.27 WLC: 1.51 vs. 1.37 P=0.07</p> <p>T0 vs. T2, means</p> <p><u>AIMS-physical health:</u> Intervention: 1.95 vs. 1.41, p=0.05 WLC: 1.51 vs. 1.39, p=0.23</p>
Cima, 2013	T0: Baseline T1: After 10 sessions (halfway the intervention, only for the intervention group) T2: After 20 sessions (end of intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Functional capacity, HAQ • Handgrip and pinch strength 	<p>Baseline vs. T2</p> <p><u>HAQ:</u> Intervention: 1.28 vs. 0.85, p<0.05 Control: 1.23 vs. 1.28, p not stated</p> <p>For handgrip and pinch strength only figures are reported, but not the values that were measured.</p>
Da Silva, 2013	T0: Baseline T1: after 16 weeks (end of intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Functional capacity: HAQ and Timed Up and Go Test • Quality of life, SF-36 • Pain, VAS • Balance and Gait (maximum score of 56 with best function), Berg Balance Scale • Balance and abnormality of gait, Tinetti test 	<p>Baseline vs. 16 weeks, in means, *= p<0.01 (significantly improved after intervention)</p> <p><u>SF-36, functional skills:</u> Intervention: 44.21 vs. 70.00* Control: 46.76 vs. 45.98</p> <p><u>SF-36, physical aspects:</u> Intervention: 24.50 vs. 70.09* Control: 42.64 vs. 35.98</p> <p><u>SF-36, pain:</u> Intervention: 35.49 vs. 61.33* Control: 40.86 vs. 46.39</p> <p><u>SF-36, general health status:</u> Intervention: 48.78 vs. 74.33* Control: 56.09 vs. 57.09</p> <p><u>HAQ:</u> Intervention: 1.41 vs. 0.77* Control: 1.30 vs. 1.36</p> <p><u>Timed up and go test:</u></p>

			<p>Intervention: 9.82 vs. 7.10* Control: 10.05 vs. 10.14</p> <p><u>VAS pain:</u> Intervention: 7.15 vs. 4.78* Control: 7.00 vs 6.72</p>
Ellegaard, 2012	T0: Baseline T1: 8 weeks (end of intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • USD examination for disease activity • Grip strength, dynamometer • Pain of the targeted wrist joint, VAS 	<p>For grip strength and pain, the outcome measurements are only provided for the intervention group.</p> <p>Mean strength increased 8.8% between T0 and T1 from 19.4 to 21.1 kg (P= 0.055)</p> <p>Mean VAS for pain of the wrist joint in relaxed position decreased from 8.5 to 5.4 (P = 0.199) and from 19.2 to 12 in motion (P = 0.042)</p>
Flint-Wagner, 2009	To: Baseline, T1: At 8 weeks (halfway the intervention), T2: At 16 weeks (at the end of the intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Muscle strength: Elbow and knee flexors, using a dynamometer • Functional performance: Timed 50-foot walk • HAQ DI (20 questions, each question graded on a scale of 0 to 3) • Pain, VAS (ranging from 0 “no pain” to 100 “pain as bad as it could be” 	<p>Mean changes between groups, baseline to week 16, intervention vs control group</p> <p><u>Right grip:</u> 2.9 vs. -1.2, p=0.06</p> <p><u>Left grip:</u> 3.6 vs. 0.45, p=0.2</p> <p><u>50-Foot walk:</u> -1.2 vs. 0.8, p=0.01</p> <p><u>HAQ DI:</u> -0.4 vs. -0.1, p=0.17</p> <p><u>Pain VAS:</u> -14.8 vs. -0.13, p=0.07</p>
Hsieh, 2009	T0=Baseline, T1=At the end of the 8 week intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Exercise tolerance test: systolic blood pressure, electrocardiogram, heart rate, oxygen saturation, oxygen uptake, metabolic equivalent, work, O₂pulse, respiratory exchange ratio at peak cardiovascular response and at ventilator threshold, VO₂peak. • Number of swollen joints • Number of tender joints • Global pain intensity, VAS • ADL pain scale (1-4, 1=never, 4=always) • Grip strength • Walking time for 50 feet • Global self-assessment (0-10, 0=best, 10=worst) • HAQ DI (0-3, 0=no difficulty, 3=unable to do) 	<p>T0 vs. T1, means (standard deviation)</p> <p><u>Pain VAS:</u> Supervised: 3.60 vs. 2.70 Unsupervised: 2.70 vs. 1.79 P>0.05</p> <p><u>Pain ADL:</u> Supervised: 0.96 vs. 0.72 Unsupervised: 1.19 vs. 0.84 P>0.05</p> <p><u>HAQ DI:</u> Supervised: 0.44 vs. 0.36 Unsupervised: 0.41 vs. 0.32 P>0.05</p> <p><u>Grip strength (in kg):</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • AIMS (only depression and anxiety components) • Laboratory tests: c-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid factor 	<p>Supervised: 10.46 vs. 12.00 Unsupervised: 12.27 vs. 13.70 P>0.05</p> <p><u>Walking time for 50-Foot (sec):</u> Supervised: 12.47 vs. 11.58 Unsupervised: 11.87 vs. 10.90 P>0.05</p>
Manning, 2014	T0=Baseline, T1=At the end of the intervention at 12 weeks, T2=At 36 weeks after baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Disability, DASH questionnaire (0-100, a higher score indicates greater disability) • Hand functional ability, Grip Ability Test (GAT) • Handgrip strength • Quality of life, RAQoL (0-30, a higher score indicates poorer quality of life) • Disease activity, DAS-28 (scored on a 0-100 VAS, 0=not active at all, 100=extremely active) • Pain, VAS (0-100, 0=no pain) • Fatigue, VAS (0-100, 0=no fatigue) • Morning stiffness • Assessor-rated disease activity 	<p>Baseline value, mean changes at 12 and 36 weeks, between-group comparison</p> <p><u>RAQoL:</u> 0.0, -0.6, 0.6 P (Change after 12 weeks)=0.545 P (Change after 36 weeks)=0.581 Effect size at 12 weeks=0.13 Effect size at 36 weeks=-0.13</p> <p><u>Pain, VAS:</u> 10.4, -14.7, -11.5 P (Change after 12 weeks)=0.013 P (Change after 36 weeks)=0.049 Effect size at 12 weeks=0.57 Effect size at 36 weeks=0.45</p> <p><u>DASH:</u> 3.8; -6.8; -1.3 P (Change after 12 weeks)=0.22 P (Change after 36 weeks)=0.736 Effect size at 12 weeks=0.50 Effect size at 36 weeks=0.07</p> <p><u>GAT:</u> 1.0; -3.0, -2.0 P (Change after 12 weeks)=0.011 P (Change after 36 weeks)=0.132 Effect size at 12 weeks=0.59 Effect size at 36 weeks=0.34</p> <p><u>DAS-28:</u> 0.4; -0.7; -0.5 P (Change after 12 weeks)=0.047 P (Change after 36 weeks)=0.119 Effect size at 12 weeks=0.54 Effect size at 36 weeks=0.42</p>
Seneca, 2015	Baseline and 12 weeks (post-treatment)	<ul style="list-style-type: none"> • Muscle strength: 10 Repetitive Maximum test <ul style="list-style-type: none"> ○ Leg muscles (Leg Press – Eagle Strength), ○ Arm/shoulder muscles (VR1 Duals – Lat-Rows) ○ Trunk extensors and flexors (VR1 Duals – ab/back) • Physical fitness: submaximal cycle 	<p>Median (range) difference from baseline to 12 weeks for IG, CG, between groups</p> <p><u>Pain, scale 0-10:</u> -2.0 (-6.0-3.0), 0.0 (-4.0-4.0), -2.0 (-6.0-4.0) P (within IG)=0.032 P (within CG)=0.932</p>

		<p>test (Astrand test) given in VO₂max in ml/kg/min on Monark exercise bike.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pain: patient reported as perception of overall pain on average within past 48 hours on numeric rating scale of 0-10 (0: “no pain” and 10: “worst imaginable pain”). • Disease activity: DAS28-CRP calculated based on swollen joint counts, tender joint counts, C-reactive protein (CRP) and patient global assessment. • Activities of Daily Living: Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) • Health status: Short Form 36 Health Survey (SF36) with results on eight scales on functional ability, well-being and health status summarised into the Physical Component Score (PCS) and the Mental Component Score (MCS) • Anxiety and fear avoidance in relation to physical Activity: Fear Avoidance Belief Questionnaire (FABQ) using sub-scale on physical activity (FABQ-PA) by changing the word “back pain” to RA. 	<p>P (between groups at 12 weeks)=0.263</p> <p><u>Disease activity, DAS28-CRP:</u> -0.58 (-2.46-0.88), 0.06 (-1.62-1.77), -0.52 (-2.46-1.77) P (within IG)=0.011 P (within CG)=0.931 P (between groups at 12 weeks)=0.006</p> <p><u>Activities of Daily Living (HAQ-DI):</u> 0.0 (-0.63-0.5), 0.0 (-0.63-0.3), 0.0 (-0.63-0.5) P (within IG)=0.726 P (within CG)=0.759 P (between groups at 12 weeks)=0.972</p> <p><u>SF36 Physical Component Score:</u> 1.3 (-10.3-13.6), 0.9 (-5.1-20.9), 0.4 (-10.3-20.9) P (within IG)=0.015 P (within CG)=0.084 P (between groups at 12 weeks)=0.802</p>
Strasser, 2011	Baseline and 6 months	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratory determinations <ul style="list-style-type: none"> ○ Sedimentation of blood at 1h (BS1), 2h (BS2), ○ C- reactive protein (CRP) • Disease activity (DAS28 index, 0–10 scale) • General health (VAS, 0–100 mm scale) • Pain (VAS, 0–100 mm scale) • Functional ability (HAQ-DI, 0-3 scale) • Cardio-respiratory endurance (W_{max}) • Muscle strength (kilopond) <ul style="list-style-type: none"> ○ Leg press ○ Bench press ○ Bench pull 	<p>Mean (SD) values at baseline, 6 months for IG P-value for pre-post difference IG (P<=0.05 is statistically significant)</p> <p><u>Disease activity (DAS28 index):</u> 3.57±1.10, 3.12±1.27 P=0.06</p> <p><u>General health (VAS scale):</u> 36.33±21.25, 25.20±21.44 P=0.04</p> <p><u>Pain (VAS scale):</u> 33.33±21.60, 25.86±19.78 P=0.05</p> <p><u>Functional ability (HAQ-DI)</u> 1.23±0.80, 1.01±0.67 P=0.06</p>
Stavropoulos, 2013	T0=Baseline, T1=at 3 months (halfway the intervention), T2=at 6 months (at the end of the intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Weight and body composition • International Physical Activity Questionnaire (only baseline values reported) • Cardiorespiratory fitness: CRF, VO₂max • Individual CRF risk factors: blood pressure, insulin sensitivity, insulin resistance, smoking status, surrogate 	<p>Baseline, 3 months, 6 months; results expressed as means, P for group x time interaction</p> <p><u>HAQ:</u> Intervention: 1.4, 1.0, 0.9 Control: 1.3, 1.6, 1.5 P=0.003</p>

		10-year CVD event probability • RA assessments: erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, DAS28, HAQ	<u>DAS28:</u> Intervention: 3.5, 2.9, 2.7 Control: 3.1, 3.1, 3.2 P=0.008
--	--	---	---

AIMS=Arthritis Impact Measurement Scales-2 (a lower score indicates better health),

ASES=Arthritis self-efficacy scale (a higher score indicates higher self-efficacy),

WLC=Waiting list control group,

HAQ=Health assessment questionnaire,

HAQ DI=Health assessment questionnaire disability index,

RAQoL=Rheumatoid arthritis quality of life,

DAS-28=28-joint disease activity score

Appendix 5: Risk of bias

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Breedland et al., 2011	Low risk of bias An independent researcher randomly assigned participants to either the intervention group or the waitlist control group	Low risk of bias An independent researcher randomly assigned participants by drawing sealed tickets.	High risk of bias No blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	High risk of bias All outcome assessors were blinded to group allocation for all participants. The assessors were not involved in the intervention. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	High risk of bias >10% patients excluded from analysis of primary outcome aerobic capacity (VO ₂ max): n=4 and n=2 patients in intervention and control group respectively. On other outcomes ≤10% loss to follow up, but no ITT performed	Low risk of bias All outcome measures are reported.	Low risk of bias
Cima et al., 2013	Low risk of bias Computer-generated allocation	Unclear risk of bias No information provided	High risk of bias No blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	High risk of bias Evaluator and research therapist were not blinded, but analysis was done by an unspecified other. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	High risk of bias Loss to follow-up >10%, exclusively in control group. No ITT analyses performed.	Low risk of bias All outcome measures are reported (for two measures [handgrip and pinch strength] figures are provided but not the actual data points)	High risk of bias Timing of follow-up measurement may not be equal between groups: measurement in intervention group done after “20 sessions” vs. “after 2 months” in control group, which amounts to circa 16-

18 sessions given 2 sessions per week.

Da Silva et al., 2013 [1]	Low risk of bias Computer randomisation, conducted by a person not involved in the study	Low risk of bias Concealment of the sequential numbers in envelopes	Unclear risk of bias Study is called “double-blind”; but information on the blinding is not provided.	High risk of bias The evaluator had not participated in the randomisation process. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Low risk of bias Loss to follow-up of 10%. ITT analyses performed.	Low risk of bias All outcome measures are reported.	Low risk of bias
Ellegaard et al., 2013 [2]	High risk of bias Study is not randomised.	High risk of bias No allocation concealment	High risk of bias No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	High risk of bias The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	High risk of bias 25% drop-outs in the intervention group due to exercise flare-up pain. ITT analyses performed.	Low risk of bias All predefined measures are reported on.	Low risk of bias
Flint-Wagner et al., 2009 [3]	Low risk of bias Patients were randomised using simple randomisation.	Unclear risk of bias No information provided	High risk of bias No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	High risk of bias The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	High risk of bias 20% drop-outs in both groups. No statistical significant differences in baseline characteristics between non-completers and completers, but no ITT analyses performed.	High risk of bias Tables provide mean differences, but not the absolute values at baseline and follow-up measurements.	Low risk of bias
Hsieh et al., 2009	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

[4]	Randomisation using computer-generated numbers.	Allocation was kept in sealed envelopes.	No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	No loss to follow-up.	All outcome measured are reported.	
Manning et al., 2014	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias
	Computer-generated random number table	Random number table held by a third party unconnected to the study	No blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	Although the assessor was blinded to allocation and participants were reminded not to discuss their treatment allocation with the assessor prior to each assessment, the assessor frequently identified treatment allocation, possibly introducing bias. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Loss to follow up >10% in both groups (17% vs 18% in intervention and control group respectively at 36-weeks) but performance of ITT analyses and statistical testing confirming randomness of missing data mitigates the risk of attrition bias.	All outcome measured are reported.	Did not reach target recruitment.
Seneca et al., 2015 [8]	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias
	Subjects drew an envelope.	No information provided.	No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The outcome assessor was blinded to allocation. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	30% loss to follow-up in intervention group vs 15% in control. No statistical significant differences in baseline characteristics	Outcomes for muscle strength of arm/shoulders, trunk extensors, and flexors are not reported.	

between non-completers and completers, but no ITT analyses performed.

Strasser et al., 2011 [9]	Low risk of bias Patients were assigned via simple randomisation.	Unclear risk of bias No information provided.	High risk of bias No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	High risk of bias The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	High risk of bias Selective loss to follow-up of 25% in intervention group versus 0% in control group.	High risk of bias Post-measurements for the primary outcome measures of the control group are not provided, deviating from the study protocol.	Low risk of bias
Stavropoulos et al., 2013	High risk of bias Study is not randomised.	High risk of bias No allocation concealment	High risk of bias No blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	High risk of bias The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	High risk of bias Loss to follow up 10% in both intervention and control group. No ITT analyses performed	Low risk of bias All outcome measures are reported according to the study protocol.	Low risk of bias

ITT=Intention to treat

Appendix 6: Grading of outcome measures that were pooled (50-Foot Walk, grip strength, HAQ-DI, HRQoL)

Outcome measure	50-Foot Walk	Grip strength	HAQ-DI	HRQoL
Reported by:	Flint-Wagner, 2009 Hsieh, 2009	Hsieh, 2009 Manning, 2014 Flint-Wagner, 2009	Flint-Wagner, 2009 Hsieh, 2009 Seneca, 2015	Da Silva, 2013 Seneca, 2015
Shortcomings in study design:	-1	-1	-1	-1
Limited or insufficient certainty regarding blinding of allocation, patients, providers or outcome assessor; Drop out >20% and/or selective drop-out in one of the study arms; No ITT; Selective reporting; Stopping early with measuring	Flint-Wagner, 2009: No or incomplete blinding, 20% drop-outs in both groups, no ITT analyses performed; only mean differences are provided, but not the baseline values Hsieh, 2009: No or incomplete blinding, no drop-outs, ITT analyses performed, no selective reporting.	Hsieh, 2009: No or incomplete blinding, no drop-outs, ITT analyses performed, no selective reporting. Manning, 2014: No blinding of outcome assessors and patients, drop-out <20%, ITT analyses performed, no selective reporting. Flint-Wagner, 2009: No or incomplete blinding, 20% drop-outs in both groups, no ITT analyses performed; only mean differences are provided, but not the baseline values.	Flint-Wagner, 2009: No or incomplete blinding, 20% drop-outs in both groups, no ITT analyses performed; only mean differences are provided, but not the baseline values Hsieh, 2009: No or incomplete blinding, no drop-outs, ITT analyses performed, no selective reporting. Seneca, 2015: Blinding of outcome assessor, but not of patients, unclear for personnel; no ITT analyses performed, 20% drop-out in both groups; only mean differences provided, but no baseline values.	Da Silva, 2013: Blinding unclear and incomplete, evaluator was blinded, patients were not; drop-out of 10%, ITT analyses performed, no selective reporting. Seneca, 2015: Blinding of outcome assessor, but not of patients, unclear for personnel; no ITT analyses performed, 20% drop-out in both groups; only mean differences provided, but no baseline values.
Inconsistency:	-1	No downgrading	No downgrading	-2
No overlap of CIs; Heterogeneity >40%, p-value of CHI ² -test larger than 0.05	CIs overlap, heterogeneity 77%, p-value CHI ² is 0.04, means of the studies favour control and intervention.	CIs overlap, heterogeneity 34%, p-value CHI ² is 0.22, means of all studies favour intervention.	CIs overlap, heterogeneity 36%, p-value CHI ² is 0.21, means of the studies favour control and intervention.	CIs do not overlap, heterogeneity is 94%, p-value CHI ² is <0.0001, means of the studies favour control and intervention.

Indirect evidence: Indirect comparison; Indirect evidence for the population, the intervention, the control, or the outcome measure	No downgrading The included studies fulfil the PICOT.	No downgrading The included studies fulfil the PICOT.	No downgrading The included studies fulfil the PICOT.	No downgrading The included studies fulfil the PICOT.
Imprecision: Judgement of the confidence interval	-1 CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant, small sample sizes.	-1 CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant, small sample sizes.	-1 CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant, small sample sizes.	-1 CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant, small sample sizes.
Publication bias	No downgrading Studies are not industry- sponsored or do not state a specific funding source. Too few studies for interpreting a funnel plot.	No downgrading Studies are not industry- sponsored or do not state a specific funding source. Too few studies for interpreting a funnel plot.	No downgrading Studies are not industry- sponsored or do not state a specific funding source. Too few studies for interpreting a funnel plot.	No downgrading Studies are not industry- sponsored or do not state a specific funding source. Too few studies for interpreting a funnel plot.

Appendix 7: Grading of crucial outcome measures that were not pooled

Outcome measure	AIMS (Arthritis impact measurement scale) physical health	Health-related quality of life subscales	Left handgrip	Timed up and go test	RAQoL	GAT (Grip ability test)
Reported by:	Breedland, 2011	Da Silva, 2013	Flint-Wagner, 2009	Da Silva, 2013	Manning, 2014	Manning, 2014
Shortcomings in study design:	-1	-1	-1	-1	-1	-1
Limited or insufficient certainty regarding blinding of allocation, patients, providers or outcome assessor; Drop out >20% and/or selective drop-out in one of the study arms; No ITT; Selective reporting; Stopping early with measuring	No blinding of patients and personnel. Outcome assessors were blinded. No ITT analyses performed. No selective reporting. >10% excluded from VO ₂ max measurement. General loss to follow up lower than 10%.	Da Silva, 2013: Blinding unclear and incomplete, evaluator was blinded, patients were not; drop-out of 10%, ITT analyses performed, no selective reporting.	Flint-Wagner, 2009: No or incomplete blinding, 20% drop-outs in both groups, no ITT analyses performed; only mean differences are provided, but not the baseline values	Blinding unclear (even though called “double blind”). Evaluator was blinded, patients were not blinded. Drop-out of 10%, ITT analyses performed. No selective reporting.	No blinding of outcome assessors and patients. Drop-out <20%, ITT analyses performed. No selective reporting.	No blinding of outcome assessors and patients. Drop-out <20%, ITT analyses performed. No selective reporting.
Inconsistency: No overlap of CIs; Heterogeneity >40%, p-value of CHI2-test larger than 0.05	No downgrading One study included in the analysis.	No downgrading Only one study included.	No downgrading One study included in the analysis.	No downgrading One study included in the analysis.	No downgrading One study included in the analysis.	No downgrading One study included in the analysis.
Indirect evidence: Indirect comparison; Indirect evidence for the population, the intervention, the control, or the outcome measure	No downgrading Study fulfils the PICOT.	No downgrading Study fulfils the PICOT.	No downgrading Study fulfils the PICOT.	No downgrading Study fulfils the PICOT.	No downgrading Study fulfils the PICOT.	No downgrading Study fulfils the PICOT.

Imprecision:	-2	-1	-1	-1	-2	-1
Judgement of the confidence interval	CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant, small sample size.	Significant effect. Small sample size.	Significant effect. Small sample size.	Significant effect. Small sample size.	CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant. Small sample size.	Significant effect. Small sample size.
Publication bias	No downgrading	No downgrading	No downgrading	No downgrading	No downgrading	No downgrading
	Study is not industry-sponsored or does not state a specific funding source. One study, funnel plot not applicable.	Studies are not industry-sponsored or do not state a specific funding source. Too few studies for interpreting a funnel plot.	Studies are not industry-sponsored or do not state a specific funding source. Too few studies for interpreting a funnel plot.	Study is not industry-sponsored or does not state a specific funding source. One study, funnel plot not applicable.	Study is not industry-sponsored or does not state a specific funding source. One study, funnel plot not applicable.	Study is not industry-sponsored or does not state a specific funding source. One study, funnel plot not applicable.

Appendix 8: GRADE profile

No. of studies	Design	Measurement time	Shortcomings in design ¹	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	# patients intervention	# patients control	Effect	Strength of evidence	Importance
SF-36, physical component scale												
2	RCT	Post-treatment	Serious ²	Very Serious ³	None	Serious ⁶	None	66	72	MD -4.23 (95% CI -18.91; 10.46) SMD -0.12 (95% CI -1.14; 0.90)	⊕○○○ Very Low	Crucial
<i>Subgroups</i>												
Disease duration 1-5 years: 1 study	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁶	None	15	21	MD: 2.93 (95% CI -1.33; 7.18) SMD: 0.44 (95% CI 0.24; 1.11)	⊕○○○ Very Low ¹⁰	
Disease duration >5 years: 1 study	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁷	None	51	51	MD: -12.08 (95% CI -19.73; -4.43) SMD: -0.61 (95% CI -1.01; -0.21)	⊕○○○ Very Low ¹⁰	
HAQ-DI												
3	RCT	Post-treatment	Serious ²	None ⁴	None	Serious ⁶	None	55	48	MD -0.02 (95% CI -0.19; 0.15) SMD -0.06 (95% CI -0.54; 0.42)	⊕⊕○○ Low	Crucial
<i>Subgroups</i>												
Disease duration 1-5 years: 1 study	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁶	None	25	26	MD 0.05 (95% CI -0.09; 0.19) SMD 0.19 (96% CI -0.36; 0.74)	⊕○○○ Very Low ¹⁰	
Disease duration >5 years: 2 studies	RCT	Post-treatment	Serious ²	Serious ⁵	None	Serious ⁶	None	30	22	MD -0.12 (95% CI -0.42; 0.18) SMD -0.29 (95% CI -1.01; 0.44)	⊕○○○ Very Low	

No. of studies	Design	Measurement time	Shortcomings in design ¹	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	# patients intervention	# patients control	Effect	Strength of evidence	Importance
Grip strength												
3	RCT	Post-treatment	Serious ²	None	None	Serious ⁶	None	77	69	SMD -0.27 (95% CI -0.73; 0.19)	⊕⊕○○ Low	Crucial
1	RCT	Follow-up (24 weeks)	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁶	None	43	46	MD -22.6 (95% CI -60.3; 15.10) ⁸ SMD: -0.15 (95% CI (-0.55; 0.26)	⊕○○○ Very Low	
50-Foot Walk												
2	RCT	Post-treatment	Serious ²	Serious ⁵	None	Serious ⁶	None	30	22	MD -1.04 (95% CI -3.08; 0.99) SMD -0.60 (95% CI -1.94; 0.73)	⊕○○○ Very Low	Crucial
Left grip												
1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁷	None	16	6	MD -3.15 (95% CI -6.29; -0.01) SMD -0.93 (95% CI -1.92; 0.05)	⊕○○○ Very Low ¹⁰	Crucial
AIMS-physical health												
1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Very Serious ⁶	None	17	15	MD -0.54 (95% CI -1.64; 0.56) SMD -0.33 (95% CI -1.03; 0.37)	⊕○○○ Very Low	Crucial
		Follow-up (13 weeks)								MD -0.42 (95% CI -1.31; 0.47) SMD -0.25 (95% CI -0.94; 0.45)	⊕○○○ Very Low	
Timed up and go test												
1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁷	None	51	51	MD -2.81 (95% CI -5.13; -0.49) SMD -0.47 (95% CI -0.86; -0.07)	⊕○○○ Very Low ¹⁰	Crucial

No. of studies	Design	Measurement time	Shortcomings in design ¹	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	# patients intervention	# patients control	Effect	Strength of evidence	Importance
RAQoL												
1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Very Serious ⁶	None	43	46	MD -0.60 (95% CI -3.18; 1.98) SMD -0.10 (95% CI -0.51; 0.32)	Very Low ¹⁰	Crucial
		Follow-up (24 weeks)	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Very Serious ⁶	None	43	46	MD -0.6 (95% CI -2.8; 1.5) SMD -0.10 (95% CI -0.45; 0.94) ⁸	Very Low ¹⁰	
Grip ability test												
1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁷	None	43	46	MD -3.00 (95% CI -5.83; -0.27) SMD -0.44 (95% CI -0.86; -0.01)	Very Low ¹⁰	Crucial
		Follow-up (24 weeks)	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁶	None	43	46	MD -2.00 (96% CI -4.40; 0.50) SMD -0.32 (95% CI -0.74; 0.10)	Very Low ¹⁰	

¹ Reasons for downgrading due to methodological shortcomings are described in greater detail in Appendices 6 and 7

² All studies with at least some methodological shortcomings in study design

³ CIs do not overlap, I² is 94%

⁴ CIs overlap, heterogeneity <40%

⁵ CIs overlap, heterogeneity >40%, means of studies favour control and intervention

⁶ CI includes positive as well as negative effect. Outcome not significant, small sample sizes

⁷ Significant effect favouring intervention is based on small sample size

⁸ MD (95% CI) converted to negative scale for consistency with SMDs produced by Review Manager, which by default uses negative values to indicate results favouring the intervention

⁹ Determining inconsistency requires 2 or more studies, therefore not applicable to evidence based on single study

¹⁰ Very Low because of serious shortcomings in design and small sample size stemming from a single study

Bijlage 4: Richtlijnenanalyse Panaxea

Beoordeling en analyse van nationale en internationale richtlijnen reumatoïde artritis en spondyloartritis

Prepared by:

Dr. Daniel Bossen
Dr. Janne Mewes
Drs. Piet de Bekker
Dr. Lotte Steuten



zorg  uldig advies

Methode

Zoekprocedure

We hebben gezocht naar relevante richtlijnen in de databases Pubmed, CINAHL en PEDro, EMBASE, Web of Science en CENTRAL. Naast het zoeken in de databases hebben we ook gezocht in websites met richtlijnen, waaronder National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), Guideline International Network (<http://www.g-i-n.net/>), Turning Research into Practice (TRIP) (<http://www.tripdatabase.com/>) en Guidelines (www.guidelines.co.uk). Verder hebben we ook gezocht via specifieke websites, waaronder the American College of Rheumatology (<http://www.rheumatology.org>), the British Society of Rheumatology (<http://www.rheumatology.org.uk/>), de website van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (<http://www.diliguide.nl>), Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) (<https://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen>) en het Nederlands huisartsen genootschap (<https://www.nhg.org/nhg-standaarden>). Hiernaast hebben we, zowel met de Engelse als Nederlandse zoektermen, gezocht in Google. Hierbij werden de eerste 50 hits gescreend op relevante richtlijnen. De zoektermen die wij hebben gebruikt zijn "Rheumatoïde Arthritis/ Reumatoïde Artritis", "Spondylarthritis/Spondyloarthritis", "Exercise therapy/Oefentherapie" en "(Practice) Guideline/Richtlijn". Deze termen werden zowel als MeSH als vrije zoektermen gebruikt, afhankelijk van de database.

Selectie richtlijnen en methodologische kwaliteit en analyse

Wij hebben een overzicht gemaakt van nationale en internationale richtlijnen die aanbevelingen formuleren over de inzet van actieve oefentherapie bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) en spondyloarthritis (SA). De richtlijnen werden door één onderzoeker [DB] geïnccludeerd indien (1) de richtlijn betrekking had op reumatoïde artritis (RA) en/of spondyloarthritis (SA), (2) er ten minste één oefentherapeutische aanbeveling werd beschreven, (3) het niveau van bewijs via een systematische methode werd bepaald en (4) de richtlijn in het Nederlands- of Engels werd beschreven. Internationale richtlijnen werden geïnccludeerd indien deze niet ouder waren dan 2010. Hiernaast werden de Nederlandse richtlijnen geïnccludeerd die momenteel als standaard worden gebruikt in de (non farmacologische) behandeling van reumatoïde artritis en spondyloarthritis. De kwaliteit van de gevonden richtlijnen is beoordeeld met het AGREE II instrument (Appraisal Instrument for Guidelines, Research and Evaluation). Twee onderzoekers (DB en JM) hebben onafhankelijk van elkaar deze beoordeling uitgevoerd. De gemiddelde score werd uitgedrukt in een domeinscore. Ook werden de belangrijkste beperkingen beschreven en werd er een gemiddelde eindscore berekend (0-7 punten). Wanneer de standaarddeviatie van de eindscore groter of gelijk was aan 1.5, dan werden de verschillende domeinen uit de richtlijn bediscussieerd. Indien nodig werd een derde beoordelaar geconsulteerd (LS).

Resultaten

De zoektocht in de databases leverde een totaal van 361 referenties op (zie figuur 1). Op basis van titel en samenvatting werden 330 referenties uitgesloten. 31 potentiële richtlijnen werden gescreend op basis van full-tekst waarbij 22 richtlijnen niet aan de inclusiecriteria voldeden. Uiteindelijk heeft de zoekopdracht hiermee geleid tot 11 richtlijnen, 5 richtlijnen gericht op reumatoïde artritis en 6 op spondyloartritis. Een overzicht van het selectieproces en reden van exclusie is te vinden in figuur 1. Hieronder een overzicht van geïnccludeerde richtlijnen.

Reumatoïde artritis (nationaal)

1. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): NHG-Standaard Artritis (2009)
2. Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF): KNGF-richtlijn Reumatoïde artritis (2008)
3. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis (2009)

Reumatoïde artritis (internationaal)

4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of early rheumatoid arthritis (2011)
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Rheumatoid arthritis in adults: management (2009, update 2015)

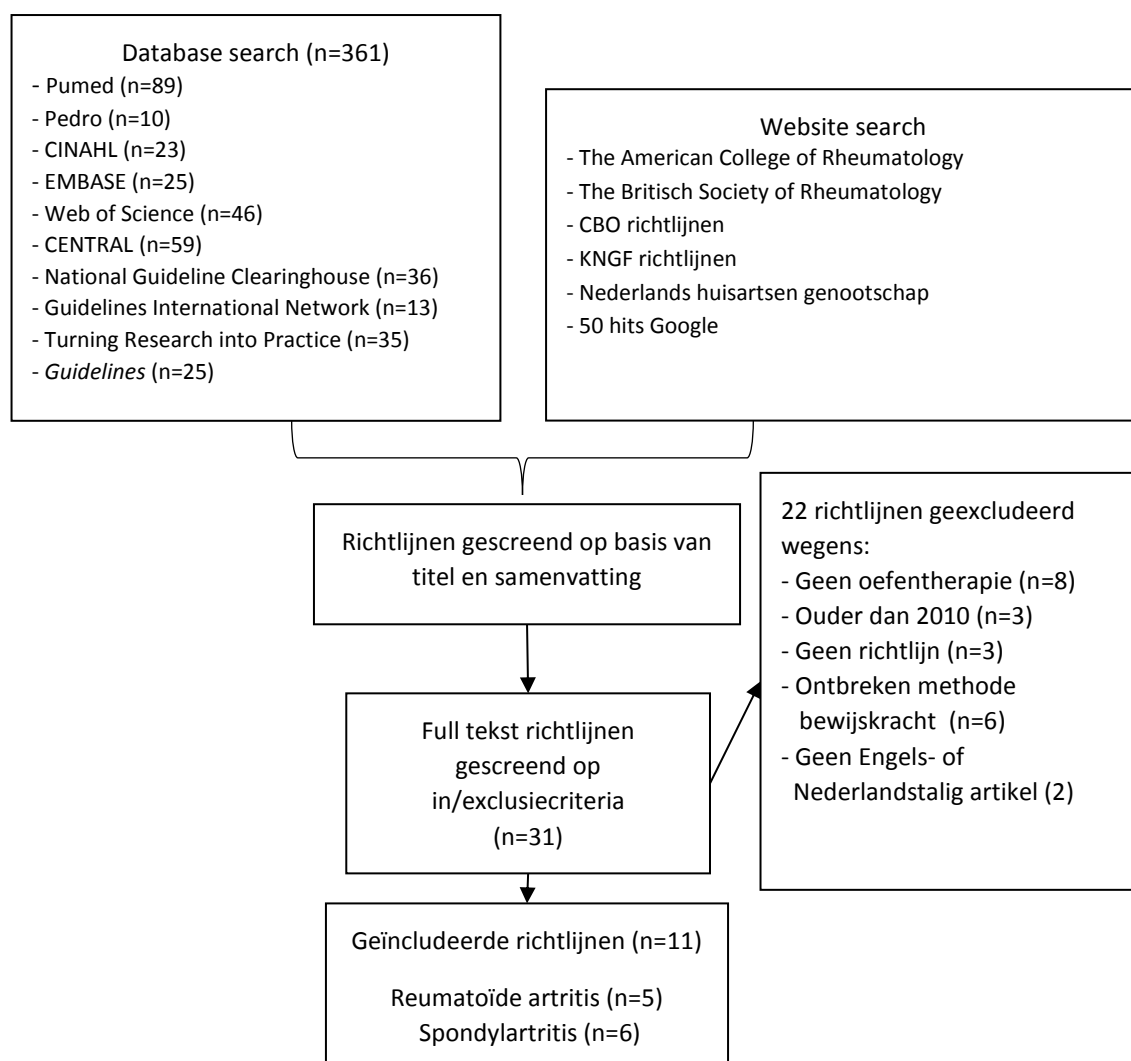
Spondyloartritis (national)

6. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis (2014)

Spondyloartritis (internationaal)

7. American College of Rheumatology (ACR): 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (2015)
8. Millner et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement (2016).
9. Spanish Society of Rheumatology (SER): Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis (2015)
10. French Society for Rheumatology (SFR): Recommendations of the French Society for Rheumatology on the every day management of patients with spondyloarthritis (2014)
11. Canadian Rheumatology Association (CRA): Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis (2015)

Figuur 1: flow diagram selectie richtlijnen



Methodologische kwaliteit

De 11 geïnccludeerde artikelen zijn beoordeeld middels het AGREE-instrument II. Tabel 1 geeft een overzicht van alle domeinscores en de belangrijkste beperkingen per richtlijn. Een overzicht van alle itemscores zijn per beoordelaar weergegeven in bijlage 1. De domeinscores tussen de richtlijnen lopen flink uiteen. De NHG (2009) en NVR-richtlijn (2014) ontvingen een lage score omdat er vaak geen informatie voorhanden was om de items te kunnen scoren (respectievelijke eindscore van 2 en 3 punten). De belangrijkste methodologische beperkingen van deze richtlijnen waren dat 1) details van de zoekstrategie niet werden weergegeven (databases, tijdspanne en zoektermen), 2) in en/of exclusiecriteria niet werden beschreven, 3) een systematische beschrijving van de sterke en zwakke punten van bewijs niet werd weergegeven 4) en dat het ontbrak aan een methode voor het opstellen van de aanbevelingen. De andere twee nationale richtlijnen van het KNGF (2008) en NVR (2009) scoren een stuk beter en hebben geen belangrijke methodologische beperkingen (gemiddelde eindscore van 5,5). Van de internationale richtlijnen scoorde de ACR (2015) en SER (2015) richtlijn het beste. Deze richtlijnen scoorde op vijf van de zes domeinen boven de 60% en ontvingen beide een gemiddelde score van 5,5. Opvallend is dat alle richtlijnen relatief weinig punten ontvangen op het domein 'Toepassing' (domein 5) en 'Onafhankelijkheid opstellers' (domein

6). Richtlijnen geven weinig informatie over de manier van implementatie, belemmerende en bevorderende factoren voor gebruik, conflicterende belangen en financiering.

Tabel 1: Overzicht beoordeling AGREE II methodologisch domein

Richtlijn	Score*	Belangrijkste beperkingen
Reumatoïde artritis (nationaal)		
NHG 2009	D 1: 24% D 2: 22% D 3: 15% D 4: 50% D 5: 0% D 6: 38% Overall (gem/sd): 2 (0)	De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt is niet beschreven waardoor alle items van het domein 3 slecht werden gescoord. Overige domeinen zijn ook slecht gescoord.
KNGF 2008	D 1: 97% D 2: 62% D 3: 80% D 4: 81% D 5: 27% D 6: 58% Overall (gem/sd): 5,5 (0,5)	Items uit domein 5 (toepassing) werden laag gescoord.
NVR 2009	D 1: 94% D 2: 72% D 3: 64% D 4: 97% D 5: 63% D 6: 13% Overall (gem/sd): 5,5 (0,5)	Domein 6 werd laag gescoord omdat er geen informatie werd verschaft over de mate van onafhankelijkheid van de opstellers van de richtlijn.
Reumatoïde artritis (internationaal)		
SIGN 2011	D 1: 94% D 2: 92% D 3: 77% D 4: 97% D 5: 25% D 6: 21% Overall (gem/sd): 5 (0)	Domein 5 (toepassing) en 6 (onafhankelijkheid) werden laag gescoord omdat ook in deze richtlijn te weinig informatie over de toepasbaarheid in de praktijk en onafhankelijkheid van de opstellers.
NICE 2009 (update 2015)	D 1: 97% D 2: 97% D 3: 76% D 4: 67% D 5: 35% D 6: 75% Overall (gem/sd): 5 (1)	Document geeft te weinig informatie hoe de richtlijn moet worden toegepast in de praktijk (domein 5).
Spondyloartritis (nationaal)		
NVR 2014	D 1: 42% D 2: 53% D 3: 21% D 4: 69% D 5: 4% D 6: 0% Overall (gem/sd): 3 (0)	De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt werd in onvoldoende mate beschreven waardoor items van het domein 3 slecht werden gescoord. Overige domeinen zijn ook matig tot slecht gescoord.
Spondyloartritis (internationaal)		
ACR 2015	D 1: 81% D 2: 83% D 3: 99%	Geen belangrijke beperkingen.

	D 4: 97% D 5: 67% D 6: 46% Overall (gem/sd): 5,5 (0.5)	
SFR 2014	D 1: 69% D 2: 67% D 3: 42% D 4: 58% D 5: 33% D 6: 50% Overall (gem/sd): 3 (1)	De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt werd in onvoldoende mate beschreven. Ook domein 6 werd laag gescoord omdat er geen informatie werd verschaft over de mate van onafhankelijkheid van de opstellers van de richtlijn.
Millner, 2016	D 1: 86% D 2: 69% D 3: 61% D 4: 78% D 5: 15% D 6: 4% Overall (gem/sd): 5 (0)	Domein 5 (toepassing) en 6 (onafhankelijkheid) werden laag gescoord omdat ook in deze richtlijn te weinig informatie over de toepasbaarheid in de praktijk en onafhankelijkheid van de opstellers.
CRA, 2015	D 1:47% D 2: 50% D 3: 58% D 4: 100% D 5:42% D 6:43% Overall (gem/sd): 5 (0)	De methodologie van deze richtlijn is beschreven in een appendix die niet toegankelijk is. Hierdoor scoort domein 3 (rigour of development) laag.
SER, 2015	D 1: 94% D 2: 97% D 3: 83% D 4: 86% D 5: 2% D 6: 79% Overall (gem/sd): 5,5 (0,5)	Document geeft te weinig informatie hoe de richtlijn moet worden toegepast in de praktijk (domein 5).

* Score per domein van het AGREE II instrument (minimum 0%, maximum 100%)

Aanbevelingen actieve oefentherapie

Tabel 2 geeft een overzicht van alle aanbevelingen ten aanzien van oefentherapie. In deze tabel is ook te zien dat de richtlijnen verschillende methodieken gebruiken voor de indeling van het bewijsniveau. Een overzicht van deze indeling is te vinden in bijlage 2.

Tabel 2: Aanbevelingen in de richtlijnen met wetenschappelijke onderbouwing

Richtlijn (land, jaar en doelgroep)	Aanbevelingen Oefentherapie	Evidence waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd
<i>Reumatoïde artritis</i>		
Nederlands huisartsen genootschap (Nederland, 2009, huisartsen)	Een combinatie van oefentherapie (hoog intensief oefenprogramma) en educatie kan bij patiënten met reumatoïde artritis op basis van de beschikbare bewijs worden aanbevolen (bewijsniveau:?).	Hurkmans 2009, De Jong 2003.
Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie (Nederland,2009, Fysiotherapeuten)	Oefentherapie wordt aanbevolen bij patiënten met RA. Geadviseerd wordt een hoog-intensief oefenprogramma toe te passen dat gericht is op het verbeteren van aerobe capaciteit, spierkracht en spieruithoudingsvermogen (ook bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit). Dit programma kan worden	Van den Ende 1998, Hurkmans 2009, Baslund 1993, De Jong 2003, Lyngberg 1994, Hansen 1993; Harkcom 1985;

	aangevuld met ROM-oefeningen ter behoud van de mobiliteit van de gewrichten. Daarnaast kunnen, afhankelijk van individuele behandeldoelen, oefeningen worden toegevoegd die zijn gericht op het verbeteren van stabiliteit en coördinatie (bewijsniveau 1). In individuele gevallen kan ervoor gekozen worden de therapie te beginnen met een matige intensiteit en deze gradueel op te bouwen, in het bijzonder bij patiënten met 1) gewrichtsprothesen of ernstige radiologische schade aan de gewrichten; 2) ernstige lichamelijke beperkingen waardoor hoog intensieve oefeningen niet mogelijk zijn en 3) angst voor bewegen (bewijsniveau: 4). Er kan gekozen worden om het oefenprogramma in groepsverband uit te voeren en/of in het water. Dit is afhankelijk van de mogelijkheden van de praktijk/instelling en de wensen van de patiënt (bewijsniveau: 4)	Minor 1989, Sanford-Smith 1998 en Van den Ende 1996.
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (Nederland, 2014, zorgverleners)	De richtlijn geeft aan dat dynamische oefentherapie (gericht op verbetering van spierkracht en conditie) effectiever is ten aanzien van het verbeteren van spierkracht, lichamelijke conditie en dagelijks functioneren dan geen oefentherapie of oefentherapie bestaande uit 'range of motion'- of isometrische spierkrachtoefeningen bij personen met reumatoïde artritis, zonder nadelige effecten op de ziekteactiviteit (bewijsniveau: 1).	Van den Ende 2000, Stenström 2003 Häkkinen 2000, 2004a, 2004b, De Jong 2004
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Schotland, 2011, zorgverleners)	Patients should be encouraged to undertake simple dynamic exercises. Exercise should be prescribed under the guidance of a qualified practitioner commencing with low-intensity exercise (bewijsniveau: B).	Bostrom 1998, Van den Ende 2000, Brosseau 2004, Metsios 2008.
National Institute for Health and Care Excellence (Groot-Brittannië, 2009 zorgverleners, patiënten en patiëntenorganisaties)	People with RA should have access to specialist physiotherapy, with periodic review to improve general fitness and encourage regular exercise and learn exercises for enhancing joint flexibility, muscle strength and managing other functional impairments (bewijsniveau: 1A).	de Jong 2003, de Jong 2004, Neuberger 2007, Hansen 1993. O'Brien 2006, Bearn 2002, van den Ende 2000, Robinson 2002.
<u>Richtlijnen Spondyloartritis</u>		
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (Nederland, 2014, Reumatologen)	De hoeksteen van niet-medicamenteuze behandeling van axiale SpA patiënten is oefentherapie en educatie. Een oefenprogramma thuis is beter dan geen oefentherapie. Gesuperviseerde groepsoefentherapie is het meest effectief en heeft de voorkeur boven een individueel thuisoefenprogramma (bewijsniveau: ?).	Braun 2011, Dagfinrud 2009, van den Berg 2012
American College of Rheumatology (USA, 2015, eerstelijns zorgverleners, medici, reumatologen, fysiotherapeuten)	De ACR-richtlijn geeft een sterke aanbeveling voor de behandeling van fysiotherapie boven geen behandeling (bewijsniveau: stongly in favor). Actieve fysiotherapie interventies worden aanbevolen boven passieve fysiotherapie interventies zoals massage, ultrasound en warmtetherapie (bewijsniveau: Conditionally in favor). Oefeningen op land worden aanbevolen boven oefeningen in water (bewijsniveau: Conditionally in favor).	Karapolat 2009, Gurcay 2008, Altan 2006, van Tubergen 2001, Dundar 2014.

Millner (Australië, 2016, zorgverleners en patiënten)	De richtlijn geeft een sterk gekwalificeerde aanbeveling voor oefentherapie gericht op spinale mobiliteit (bewijsniveau: A). De oefenfrequentie, intensiteit, duur en type oefeningen zijn afhankelijk van de bevindingen uit het (lichamelijk)onderzoek, de doelen van de patiënt en leefstijl. Voor mobiliteit-, rek- en houdingsoefeningen is een goede uitvoering de belangrijkste factor (bewijsniveau: C). Andere oefeningen gericht op kracht, cardio en functionele activiteiten zijn belangrijk in een uitgebalanceerd oefenprogramma (bewijsniveau: A). Patiënten die anti-TNFa therapie ontvangen worden aanbevolen om hun oefenprogramma te continueren omdat fysieke activiteit het effect van deze medicijnen kan vergroten (bewijsniveau: B).	Altan (2012), Analay (2003), Cagliyan (2007), Fernandez-de-lasPenas (2005), Hidding (1993), Ince (2006), Kraag (1990), Lee (2008), Lim (2005), Maseiro (2011), So (2012).
French Society for Rheumatology (Frankrijk, 2014, Reumatologen en andere zorgverleners)	Although home exercises, most notably home programs, are effective, physical therapy with supervised exercises, particularly in a pool, as individual or group sessions, should be given preference given its greater effectiveness in axial forms of spondyloarthritis (bewijsniveau: B). This recommendation is particularly relevant to patients with axial involvement as assessed clinically (motion range limitation) or radiographically.	Pham (2007) en Braun (2011)
Canadian Rheumatology Association (Canada, 2015, reumatologen, huisartsen, paramedici, patiënten en beleidsmakers).	De richtlijn is niet specifiek in haar aanbevelingen ten aanzien van actieve oefentherapie. De enige aanbeveling luidt: "Nonpharmacological treatment of SpA should include patient education and regular exercise preferably at centers of expertise or with experienced physiotherapists. Individual and group physical therapy should be considered (bewijsniveau: 1)."	van den Berg (2012) en Dagfinrud (2005)
Spanish Society of Rheumatology (Spanje, 2015, reumatologen, andere zorgverleners en patiënten)	It is recommended that adults with ankylosing spondylitis exercise, preferably in supervised groups, as part of their disease treatment, to improve symptoms, quality of life, and health-related fitness (bewijsniveau: B). Exercise programs must include aerobic exercises, preferably performed in supervised groups (bewijsniveau: B).	O'Dwyer (2014)

Reumatoïde artritis

Over het algemeen geven de richtlijnen sterk gekwalificeerde aanbevelingen voor oefentherapie bij reumatoïde artritis. Echter, de optimale frequentie, duur en wijze van uitvoeren is vaak onvoldoende beschreven omdat interventies sterk van elkaar verschillen en dat de inhoudelijke beschrijving van interventies vaak ontbreekt. Tot nu toe is er dus nog onvoldoende bewijs in welke mate en vorm oefentherapie het meest effectief is ten aanzien van ziekteactiviteit, symptomen en kwaliteit van leven en ontbreekt het vaak aan concrete aanbevelingen waardoor vertaling naar de praktijk vaak niet mogelijk is. De KNGF-richtlijn (2008) geeft de meest gedetailleerde adviezen over het gebruik van oefentherapie bij reumatoïde artritis. Deze richtlijn, net als de NHG richtlijn, adviseert om op een hoge intensiteit te oefenen, gericht op het verbeteren van aerobe capaciteit, spierkracht en spieruithoudingsvermogen, ook bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit. Hoge intensiteit wordt hierbij gedefinieerd als 20 minuten per sessie, een minimale frequentie van 3 keer per week, met een intensiteit van 65 tot 90 procent van de maximale hartfrequentie (overeenkomend met > 6 metabolic equivalents (MET's)). In tegenstelling tot deze twee nationale richtlijnen adviseert de SIGN richtlijn 'exercises of low to moderate aerobic intensity'. Deze aanbeveling is gebaseerd op een Canadese richtlijn uit 2004 (niet meegenomen in deze review) (Ottawa panel, 2004). Deze richtlijn, uitgebracht door het Ottawa panel, geeft de voorkeur voor laag-intensieve oefentherapie omdat dit in vergelijking met hoog-intensief oefenen minder kans op

toename van de ziekteactiviteit of gewrichtsschade zou geven. De NVR en NICE richtlijn doen in haar aanbevelingen geen uitspraak over de intensiteit van oefentherapie. Wel beschrijft de NVR richtlijn dat het bovenstaande advies van de Canadese richtlijn niet wordt ondersteund door andere systematic reviews en RCT's (Van den Ende 2000, Stenström 2003, Häkkinen 2001, 2004a, 2004b). Op basis van deze studies stelt de richtlijn dat (intensieve) oefentherapie geeft nadelige effecten heeft op de ziekteactiviteit, ook niet ten aanzien van radiologische schade.

Spondyloarthritis

De spondyloarthritis richtlijnen geven sterk gekwalificeerde aanbevelingen voor gesuperviseerde oefentherapie boven geen therapie of passieve vormen van oefentherapie (zoals massage of ultrasound). Net als bij reumatoïde arthritis is ook bij deze richtlijnen de inhoud van de interventie vaak matig beschreven. De NVR en SER richtlijnen geven het advies om oefentherapie aan te bieden in groepsverband. De SER richtlijn geeft aan dat gesuperviseerde groepstherapie betere resultaten geeft dan ongeleide oefentherapie, in termen van kwaliteit van leven. In de ACR-richtlijn worden oefeningen op land aanbevolen boven oefeningen in water. Dit in contrast met de SFR richtlijn die juist oefenen in water aanbeveelt. De richtlijn van Millner et al. doet een aanbeveling voor het oefenen bij het gebruik van medicatie. Patiënten die anti-TNF α therapie ontvangen worden aanbevolen om hun oefenprogramma te continueren omdat fysieke activiteit het effect van deze medicijnen kan vergroten. Ook de SER-richtlijn geeft aan dat er een synergie bestaat tussen biologicals en oefentherapie. Deze uitspraak wordt overigens niet meegenomen in een officiële aanbeveling van deze richtlijn.

Literatuur

- Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, Yurtkuran M. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:2093–9.
- Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:283-9.
- Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clinic Rehabil* 2003;17:631–6.
- Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer Kristensen J, Hansen M, Klokke M, et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol.*; 1993;75;4:1691-5.
- Bearne LM, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology*. 2002;41(2): 157–166.
- Berg R van den, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1388-96. Epub 2012 Apr 17
- Bostrom C, Harms-Ringdahl K, Karreskog H, Nordemar R. Effects of static and dynamic shoulder rotator exercises in women with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of impairment, disability, handicap, and health. *Scand J Rheumatol* 1998;27(4):281-90.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904
- Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Dubouloz CJ, Casimiro L, et al. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(10):934-72. 84. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van
- Cagliyan A, Kotevoglu N, Onal T, Tekkus B, Kuran B. Does group exercise program add anything more to patients with ankylosing spondylitis? *J Back Musculoskelet Rehabil* 2007;20:79–85
- Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK, Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2009; issue 2.
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:1899-906.
- Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int* 2014.
- de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH, et al. Is a long term high intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48;9:2415-24
- de Jong Z, Munneke M, Lems WF et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(4):1066–1076.
- Fernandez-de-Ias-Penas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, MiangolarraPage JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:407–19.
- Gurcay E, Yuzer S, Eksioğlu E, Bal A, Cakci A. Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality? *Clin Rheumatol* 2008;27:913-7.

- Häkkinen A, Sokka T, Kautainen H, Kotaniemi A, Hannonen P. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a five year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2004b;63(8):910-6.
- Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five year followup. *Arthritis Rheum* 2004a;51(1):56-62.
- Häkkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:515-22.
- Hansen TM, Hansen G, Langgaard AM, Rasmussen JO. Longterm physical training in rheumatoid arthritis patients: a randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol.* 1993;22;3:107-12.
- Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF, Castor CW. Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1985;28;1:32-39. 1985.
- Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1993;6:117–25.
- Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J en van den Ende CH. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or musclestrength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane database.* 2009.
- Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Physical Therapy* 2006;86:924–35.
- Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:449-57.
- Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1990;17:228–33.
- Lee EN, Kim YH, Chung WT, Lee MS. Tai Chi for Disease Activity and Flexibility in Patients with Ankylosing Spondylitis A Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:457–62.
- Lim HJ, Moon YI, Lee MS. Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25:225–9.
- Lyngberg KK, Harreby M, Bentzen H, Frost B, Danniskiold-Samsoe B. Elderly rheumatoid arthritis on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75;11:1189-95.
- Masiero SBL, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumour necrosis factor inhibitor therapy. a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38(7):1325–42.
- Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van Zanten JJCSV, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):239-48.
- Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1989;32;11:1396-1405.

- Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 57(6):943–952.
- O'Brien AV, Jones P, Mullis R et al. Conservative hand therapy treatments in rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2006;45(5):577–583.
- O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatology international*. 2014;34(7):887-902
- Ottawa Panel. Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(10):934-72.
- Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638–46.
- Robinson V, Brosseau L, Casimiro L et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002826.
- Sanford-Smith S, Mackay-Lyons M, Nunes-Clement S. Therapeutic benefit of aquaerobics for individuals with rheumatoid arthritis. *Physiotherapy Canada*. 1998;50;Winter:40-6.
- So MW, Heo HM, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Efficacy of incentive spirometer exercise on pulmonary functions of patients with ankylosing spondylitis stabilized by tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012;39:1854–8.
- Stenström CH, Minor M. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):428-34.
- Van den Ende CH, Hazes JMW, le Cessie S, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC, et al. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 1996;55;11:798-805.
- Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000
- van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45:430-8.

Bijlage 1: Scores AGREE II items

Itemscores RA richtlijnen										
AGREE II items	KNGF 2008		NHG, 2009		NVR, 2009		NICE 2009, update 2015		SIGN, 2011	
	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM
Domain 1. Scope and Purpose										
1	7	7	3	1	7	6	6	7	7	5
2	7	7	1	1	7	7	7	7	7	7
3	7	6	4	1	7	6	7	7	7	7
	97%		24%		94%		97%		94%	
Domain 2. Stakeholder Involvement										
4	7	5	7	3	7	7	7	7	7	7
5	5	1	1	1	4	1	7	6	6	5
6	7	7	1	1	7	6	7	7	7	7
	62%		22%		72%		97%		92%	
Domain 3. Rigour of Development										
7	7	5	1	2	6	5	5	5	6	6
8	3	2	1	5	4	2	5	6	2	3
9	7	4	1	1	7	5	6	6	4	6
10	7	4	1	1	7	3	7	7	7	6
11	7	5	3	2	7	7	5	7	3	6
12	7	6	1	2	7	7	5	7	7	7
13	7	6	1	6	4	6	3	6	7	7
14	7	7	1	1	7	7	2	7	7	6
	80%		15%		64%		76%		77%	
Domain 4. Clarity of Presentation										
15	7	5	6	5	7	7	3	7	7	6
16	7	6	4	2	6	7	5	5	7	7
17	7	3	3	4	7	7	4	6	7	7
	81%		50%		97%		67%		97%	
Domain 5. Applicability										
18	2	3	1	1	4	5	1	4	1	1
19	4	1	1	1	7	5	4	2	5	2
20	1	1	1	1	1	6	1	6	1	3
21	4	5	1	1	4	6	1	6	7	3
	37%		0%		63%		35%		25%	
Domain 6. Editorial Independence										
22	1	5	1	4	1	4	7	4	2	4
23	7	5	7	1	1	1	7	4	2	1
	58%		38%		13%		75%		21%	
Overall Assessment										
A ¹	6	5	2	2	5	6	4	6	5	5
Gem/sd	5,5 (0,5)		2 (0)		5,5 (0,5)		5 (1)		5 (0)	
B ²	Y	M	N	N	M	Y	M	Y	M	M

Itemscores spondyloarthritis richtlijnen												
AGREE II items	ACR, 2015		Millner 2016		NVR, 2014		SER, 2015		SFR, 2014		CRA, 2015	
	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM
Domain 1. Scope and Purpose												
1	6	6	7	5	6	2	7	6	4	3	5	2
2	3	7	7	6	1	1	7	7	3	1	1	1
3	7	6	7	5	7	4	7	6	7	6	7	7
	81%		86%		42%		94%		69%		47%	
Domain 2. Stakeholder Involvement												
4	7	7	7	5	7	2	7	7	7	5	5	6
5	4	6	7	1	1	1	7	6	4	1	3	1
6	7	5	7	4	3	5	7	7	7	6	6	3
	83%		69%		53%		97%		67%		50%	
Domain 3. Rigour of Development												
7	7	7	7	5	1	1	7	6	6	4	6	5
8	7	6	7	2	1	1	7	6	2	1	1	2
9	7	7	7	2	1	1	6	6	3	1	6	3
10	7	7	7	2	1	1	5	3	4	2	3	2
11	7	7	6	5	7	5	7	6	1	1	4	4
12	7	7	7	6	3	5	7	7	7	2	7	5
13	7	7	7	3	5	1	7	4	7	3	6	6
14	7	7	1	1	1	1	7	5	7	5	1	2
	99%		61%		21%		83%		42%		58%	
Domain 4. Clarity of Presentation												
15	7	6	6	4	6	6	7	6	5	4	7	7
16	7	7	5	5	5	6	7	3	5	5	7	7
17	7	7	7	7	4	4	7	7	7	1	7	7
	97%		78%		69%		86%		58%		100%	
Domain 5. Applicability												
18	6	2	1	5	1	1	1	2	1	1	3	7
19	7	1	2	1	1	1	1	1	2	1	3	5
20	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4
21	6	2	1	3	1	3	1	1	5	4	2	3
	67%		15%		4%		2%		33%		42%	
Domain 6. Editorial Independence												
22	1	5	1	2	1	1	7	5	1	4	2	3
23	7	2	1	1	1	1	7	4	7	4	1	4
	46%		4%		0%		79%		50%		43%	
Overall Assessment												

A ¹	6	5	5	5	3	3	6	5	4	2	5	5
B ²	Y	Y	M	M	M	M	M	Y	M	N	M	Y
Mean/sd	5,5 (0.5)		5 (0)		3 (0)		5,5 (0,5)		3 (1)		5 (0)	

Bijlage 2: Indeling niveau van bewijs en aanbevelingen per richtlijn

De KNGF (2008) en NVR (2009) richtlijnen beoordelen de methodologische kwaliteit van studies aan de hand van de beoordelingslijsten en de criteria van de Evidence-based Richtlijnontwikkeling (EBRO). De richtlijnen delen de aanbevelingen in naar de mate van bewijskracht die aan de aanbevelingen ten grondslag liggen (tabel 1). Bij de NHG (2009) en NVR-richtlijn (2015) zijn de aanbevelingen niet gebaseerd op een indeling van bewijs. De NICE (2009), SIGN (2011), CRA (2014) en SFR (2014) richtlijnen maken gebruik van de grading evidence statements weergegeven in tabel 2. Hierbij teken we aan dat de NICE-richtlijn alleen 'type of evidence' gebruikt. Bij de SIGN, CRA en SFR richtlijn worden de aanbevelingen ook voorzien van 'grades of recommendation' (tabel 2). De ACR richtlijn gebruikt GRADE om het niveau van bewijs te bepalen en vervolgens de aanbevelingen in te delen in zwakke of sterke aanbevelingen (tabel 3). De richtlijn van Millner et al. (2016) maakt gebruik van the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) hierarchy (table 4).

Tabel 1: Niveau van aanbevelingen KNGF en NVR

Niveau 1	onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	één onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	één onderzoek van niveau B of niveau C
Niveau 4	mening van deskundigen

Tabel 2: Niveau van aanbevelingen NICE, SIGN, CRA en SFR

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.*
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.*
3	Non-analytic studies (for example case reports, case series).
4	Expert opinion, formal consensus
Level of evidence	Grades or recommendation
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Tabel 3: Niveau van aanbevelingen ACR

Strength	Interpretation	Implications for clinicians	Implications for policymakers
Strongly in favor	Almost all informed patients would choose to receive the intervention	Should be accepted by most patients to whom it is offered	Should be adopted as policy
Conditionally in favor	Most informed patients would choose the intervention, but a sizable minority would not	Large role for education and shared decision-making	Requires stakeholder engagement and discussion
Conditionally against	Most informed patients would not choose the intervention, but a small minority would	Large role for education and shared decision-making	Requires stakeholder engagement and discussion
Strongly against	Most patients should not receive the intervention	Should not be offered to patients	Should be adopted as policy

Tabel 4: Niveau van aanbevelingen Millner et al.

Component	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Evidence base¹	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a SR/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/SRs with a high risk of bias
Consistency²	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to	population/s studied in body of evidence differ to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Tabel 5: Niveau van aanbevelingen SER

Level	Type of evidence
1a	Systematic review with homogeneity of RCTs
1b	Individual randomized control trial with a narrow confidence interval
1c	All or non related outcome
2a	Systematic review with homogeneity of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality RCTs, e.g., <80% follow-up)
3 a	Systematic review with homogeneity of case-control studies
3 b	Individual case-control study
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”
Grades of Recommendation	
A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Bijlage 5: Overzicht lopende studies

Search ongoing trials rheumatoid arthritis

Search results

1. ISRCTN registry

Search: rheumatoid arthritis AND ongoing trials

Hits: 8

2. ClinicalTrials.gov

Zoektermen: rheumatoid arthritis AND physical therapy AND exercise (filter age 18 – AND open studies)

Hits: 11

3. Nederlands trial register

Search: rheumatoid arthritis

Hits: 55

4. EU Clinical Trials Register

Search: rheumatoid arthritis AND exercise AND ongoing trials

Hits: 3

5. UK Clinical Trials Gateway

Search: rheumatoid arthritis AND exercise (filter 18-65+, recruiting and not-recruiting)

Hits: 30

6. International clinical trials registry platform

Search: rheumatoid arthritis AND exercise

Hits: 18

Potential eligible trials:

Title and trial number	intervention	Control
Hand Exercises for Women With Rheumatoid Arthritis and Impaired ADL Ability: an Exploratory Trial (RAHExercise). NCT02140866	Hand exercise therapy as an add on to a compensatory intervention program focused on joint protection.	Compensatory Intervention Program
Exercise and Mediterranean Diet on Body Composition, Disease Activity and Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis. NCT02900898	Arm 1: Dynamic exercise and Mediterranean diet Arm 2: Experimental: Dynamic exercise Arm 3: Experimental: Mediterranean diet	No intervention
Exercise and Respiratory Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis / Collagenosis and Pulmonary Hypertension. Intervention: exercise training group. NCT00491309	exercise and respiratory therapy with specific program for pulmonary hypertension (respiratory therapy, dumbbell training, ergometer training, mental training)	No intervention
The Effects of a Six-week Exercise Programme Undertaken by Women With Rheumatoid Arthritis. NCT02819830	A six-week supervised exercise training programme of two group sessions per week (scheduled for evenings, after typical working hours, approximately 12 patients per session). Each session lasts for approximately 70 minutes and includes a 5 minute warm up, 30 minutes of aerobic cycling exercise, 30 minutes of strength training, and a 5 minute cool down.	No intervention
Effectiveness and Safety of Physical Exercises in the Improvement of the Sleep Quality. Regarding Rheumatoid Arthritis (SRA). NCT01919645	Combined Training, including strength + aerobics.	No physical exercises
Exercise Training in Patients With Rheumatoid Arthritis and Cryotherapy (RhumatEx). NCT02855801	Arm 1: Experimental: constant exercise without cryotherapy Arm 2: constant exercise with cryotherapy Arm 3: intermittent exercise, no cryotherapy Arm 4: intermittent exercise and cryotherapy	
Improved Ability to Cope With Everyday Life Through a Person-centered Training Program in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis - PEP-walk Study. NCT02397798	Person-centered high-intense training three times a week under supervision (supervision two times a week) during 5 months	Introduction to health-enhancing physical activity, personalized exercise program to perform at home three times a week during 5 months
Effect of Moderate to High Intensity Aerobic Interval Training on Polysomnographic Measured Sleep in Patients With Rheumatoid Arthritis. A Randomized Controlled Trial. NCT01966835	High intensity aerobic interval training	No intervention

Search ongoing trials spondyloarthritis

1. ISRCTN registry

Search: spondyloarthritis (search text) AND ongoing trials

Hits: 9

2. ClinicalTrials.gov

Search: spondyloarthritis AND exercise (Filter: open studies)

Hits: 3

Ankylosing spondylitis

3. Nederlands trial register

Search: Ankylosing spondylitis

Hits: 4

4. EU Clinical Trials Register

Search: Spondyloarthritis AND exercise AND ongoing trials

Hits: 3

5. UK Clinical Trials Gateway

Search: Spondyloarthritis (filter 18-65+, recruiting and not-recruiting)

Hits: 18

6. International clinical trials registry platform

Search: Spondyloarthritis AND exercise OR physical therapy

Hits: 1

Potential eligible trials:

Title and trial number	intervention	Control
The Effect of Exercise on Disease Activity and Cardiovascular Risk for Patients With Axial SpondyloArthritis (ESpA). Intervention: exercise. Control: no exercise. Trial number: NCT02356874.	An exercise program for 40-60 minutes three times a week in 3 months. Twice a week the exercise sessions will be supervised by a physiotherapist and these sessions will consist of endurance and strength training	No intervention



Standpunt gesuperviseerde oefentherapie bij spondyloartritis

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Datum 6 maart 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2016130827

Contactpersoon

Afdeling Pakket

Auteurs

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	Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk—9
2.1.1	Werkwijze—9
2.1.2	Proces—9
3	Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11
3.1	Achtergrondinformatie aandoening—11
3.1.1	Risicofactoren—12
3.1.2	Beloop—12
3.1.3	Prevalentie en incidentie—12
3.1.4	Ziektelast—13
3.1.5	Diagnostiek—13
3.1.6	Classificatiecriteria—14
3.1.7	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—16
3.1.8	Doel van oefentherapie—16
3.2	Overzicht richtlijnen, standpunten verzekeraars en lopende studies—17
3.2.1	Richtlijnen—17
3.2.2	Oefentherapie in richtlijnen—17
3.2.3	Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties—18
3.2.4	Lopende klinische studies—18
3.3	Beoordelingsstappen—18
3.4	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—19
3.4.1	Scoping PICOT—19
3.4.2	Vraagstelling—19
3.4.3	Patiëntenpopulatie—19
3.4.4	Interventie—19
3.4.5	Comparators—20
3.4.6	Uitkomstmaten—20
3.4.7	Meetinstrumenten—20
3.4.7.1	Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—21
3.4.8	Minimaal vereiste follow-up periode—22
3.4.9	Passend onderzoeksprofiel—22
3.5	Opzet en resultaten systematische review door Panaxea—22
3.5.1	Inleiding—22
3.5.2	Zoekstrategie—22
3.5.3	Selectiecriteria—22
3.6	Resultaten systematische review Panaxea rapport—23
3.6.1	Resultaten literatuursearch—23
3.6.2	Kenmerken van geïncludeerde studies—23
3.6.3	Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs—24
3.6.3.1	Risk of bias—24
3.6.4	Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten—24
3.6.4.1	Responders—24

3.6.4.2	Fysiek functioneren—24
3.6.4.3	Kwaliteit van leven—26
3.6.4.4	Uitkomsten in quasi-RCTs op cruciale uitkomstmaten—27
3.6.5	Uitkomsten op belangrijke uitkomstmaten—27
3.6.5.1	Ziekteactiviteit—27
3.6.5.2	Beweeglijkheid wervelkolom—28
3.6.5.3	Pijn—28
3.6.5.4	Ochtendstijfheid—28
3.6.5.5	Andere belangrijke uitkomstmaten—28
3.6.5.6	Evidence uit andere studies—28
3.7	Conclusie Panaxea—29
4	Vaststellen eindbeoordeling 'stand van wetenschap en praktijk'—31
4.1	Inleiding—31
4.2	Wat hebben we in het verleden gezegd hierover?—31
4.3	Bespreking relevante aspecten—31
4.3.1	Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject—31
4.3.2	Claim van de behandeling—32
4.3.3	Passend onderzoek—33
4.3.4	Gunstige effecten, richting van het effect en effectgrootte—33
4.3.5	Ongunstige effecten—33
4.3.6	De balans van alle overwegingen—33
4.4	Eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk—34
5	Beoordelingsproces en standpunt—35
5.1	Raadpleging partijen—35
5.2	Reacties conceptstandpunt—35
5.3	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—39
5.4	Standpunt Zorginstituut Nederland—40
6	Voorwaardelijke toelating tot het pakket—41
6.1	Bevoegdheid minister—41
6.2	Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—41
	Bijlage 1: Resultaten cochrane review 2008—43
	Bijlage 2: Overzicht van standpunten verzekeraars—45
	Bijlage 3: Systematische review Panaxea
	Bijlage 4: Richtlijnenanalyse Panaxea
	Bijlage 5: Overzicht lopende studies

Samenvatting

We beantwoorden de vraag of oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij spondyloartritis (SpA) in vergelijking met gebruikelijke zorg voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk. We hebben hiervoor samen met relevante partijen een PICOT vastgesteld. De vraagstelling gaat over volwassen patiënten gediagnosticeerd met SpA, waarbij we gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met gebruikelijke zorg (medicatie, advies over bewegen, bewegen zonder supervisie of geen behandeling). Cruciale uitkomstmaten waren responders (percentage personen dat zegt baat te hebben bij oefentherapie), fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Belangrijke uitkomstmaten waren o.a. pijn, ziekteactiviteit, uitstel van operaties, veiligheid en therapietrouw. Vervolgens hebben we een extern onderzoeksbureau een systematische review laten uitvoeren waarbij deze PICOT is gehanteerd. Er is uitgegaan van RCT's. Op basis van deze review en andere relevante overwegingen heeft het Zorginstituut een eindbeoordeling gegeven.

Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Echter, op basis van de gevonden literatuur kunnen we geen antwoord geven op de onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met SpA. Er is weinig literatuur gevonden. De geïdentificeerde RCT's waren erg klein van omvang, bevatten veel methodologische beperkingen en hadden een hoog risico op bias. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Beklijfeffecten >6 maanden na het beëindigen van de behandeling is niet onderzocht. Dit alles maakt dat we overall weinig vertrouwen hebben in de gevonden effecten.

We constateren dat de VvOCM richtlijn is verouderd en dat er nog geen KNGF richtlijn is. Beschikbare (inter)nationale richtlijnen bevelen oefentherapie aan als behandeling bij SpA, maar de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer beperkte evidence. Verder ontbreekt het in de (inter)nationale richtlijnen aan informatie over het moment waarop gesuperviseerde oefentherapie moet worden ingezet, bij welke patiëntengroep met SpA dit aangewezen zorg is en waar de behandeling aan moet voldoen (de zogenaamde FITT criteria). Dit brengt het risico met zich mee dat de behandeling zeer gevarieerd wordt ingezet.

Deze beoordeling laat zien dat het onduidelijk is of gesuperviseerde oefentherapie effectieve zorg betreft bij patiënten met SpA. Er is goed methodologisch onderzoek van voldoende omvang nodig om dit aan te tonen. In dit onderzoek moet van tevoren worden nagedacht over de SpA populatie bij wie deze aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling zo optimaal mogelijk kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van usual care niet kan worden beschouwd als bewezen effectieve behandeling bij spondyloartritis. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met spondyloartritis voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In de Zorgverzekeringswet (Zvw) is de aanspraak op fysio- en oefentherapie beperkt opgenomen. Na een aanvankelijk onbeperkte vergoeding, heeft sinds medio jaren negentig een aantal pakketbeperkingen plaatsgevonden die vooral vanuit het oogpunt van kostenbeheersing zijn genomen. Zo geldt voor volwassenen dat fysio- en oefentherapie alleen ten laste van de basisverzekering komt, wanneer het gaat om de behandeling van een aandoening die is opgenomen op de zogenoemde chronische lijst (Bijlage 1 Besluit zorgverzekering). Daarbij geldt dat de eerste 20 behandelingen per aandoening niet ten laste van de basisverzekering komen en dat sommige aandoeningen daarnaast qua behandelduur een beperking in (doorloop)tijd kennen. Voor verzekerden tot 18 jaar geldt een ruimere aanspraak.

In het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen van 18 juni 2015 heeft de Vaste Commissie de aandacht van de minister van VWS gevraagd voor het feit dat de huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie kan leiden tot substitutie naar duurdere vormen van zorg (bijvoorbeeld operaties en ziekenhuisopnamen). De commissie heeft de minister gevraagd nader onderzoek te doen naar de perverse prikkels in het pakket die de toepassing van stepped care in de weg staan.

Per brief van 6 november 2015 heeft de minister van VWS ons gevraagd om een brede beschouwing over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysio- en oefentherapie in het Zvw-pakket. Ook heeft de Minister gevraagd om een aantal adviezen over de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie en het (weer) opnemen van de eerste behandelingen fysio- en oefentherapie in de basisverzekering bij enkele specifieke aandoeningen waaronder claudicatio intermittens, artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis.

In dit rapport beantwoorden we de vraag of gesuperviseerde oefentherapie bij spondyloartritis voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. We hebben hiervoor een systematische review laten uitvoeren en hebben op basis van dit literatuuronderzoek en andere relevante overwegingen een beoordeling gegeven.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of oefentherapie onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij spondyloartritis in vergelijking met usual care voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.1 Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk

2.1.1 *Werkwijze*

Bij het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk gaan wij na of de interventie als effectief kan worden beschouwd.

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015, www.zorginstituutnederland.nl).

2.1.2 *Proces*

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. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

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 assessmentvraagstukken 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 assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan zijn conclusie.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie aandoening

Spondyloartritis (hierna genoemd SpA) is een verzamelnaam voor een groep van reumatische ziekten die worden gekenmerkt door ontsteking van de wervelkolom en de sacro-iliacale (SI) gewrichten. Dit uit zich vaak in pijn en/of stijfheid van (onder)rug en/of nek. De ziekte van Bechterew (Ankyloserende Spondylitis; AS) is de meest uitgesproken variant van SpA, waarbij sacroiliitis (ontsteking van de SI-gewrichten) wordt vastgesteld op röntgenfoto's. Dit kan resulteren in een volledige verbening van de wervelkolom bij een deel van de patiënten. Maar SpA kan ook vóórkomen zonder dat er sacroiliitis op de röntgenfoto's te zien is. Verder kan SpA gepaard gaan met ontsteking van perifere gewrichten (bijvoorbeeld de knieën en enkels) en pezen (bijvoorbeeld de achillespees), en komen aandoeningen van de ogen, huid, en/of darmen in verschillende mate voor. Afhankelijk van de locatie van de klachten wordt er gesproken van axiale en perifere SpA. Bij axiale SpA staan rugpijn en ontstekingen van de SI-gewrichten op de voorgrond, terwijl bij perifere SpA de ontstekingen van perifere gewrichten en pezen op de voorgrond staan.

Spondyloartritis; 3 subtypes	
Axiale spondyloartritis zonder radiologische sacroiliitis	Niet-radiologische axiale SA = nr-axSpA
Axiale spondyloartritis met radiologische sacroiliitis	Ankyloserende spondylitis (AS), Morbus Bechterew
Perifere spondyloartritis	

De ontstekingen veroorzaken chronische pijn en stijfheid, met name rond de heupen, de bilstreek en laag in de rug. Ook de nekwerfels kunnen ontstoken raken, wat tot stijfheid in de nek kan leiden. Als gevolg van de ontstekingen kunnen er afwijkingen aan het bekken en de wervelkolom ontstaan, zoals vergroeiingen. Dit is meestal pas na enkele jaren zichtbaar op röntgenfoto's.

Doordat de rugwerfels met elkaar vergroeid kunnen raken, kan de rug in een vergevorderd stadium van axiale spondyloartritis verstijven en krom worden. De oorzaak van ontsteking bij SpA is nog niet duidelijk. Wel bestaat er een associatie tussen de ziekte van Bechterew en de genetische factor HLA-B27.

Bij patiënten met SpA worden regelmatig ziektegerelateerde extra-artculaire manifestaties (aandoeningen in andere organen dan het skelet) gezien (bron: NVR richtlijn 2014):

- Aanvallen van uveitis anterior (vroeger "iridocyclitis" genoemd) komen bij ongeveer 25-30% van de axiale SpA patiënten in de loop van de ziekte voor en zijn een spoedindicatie voor verwijzing naar de oogarts;
- Een inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) komt bij 5-10% van de axiale SpA patiënten voor. Subklinische inflammatie van de darmen komt veel vaker voor, bij ongeveer 25-49% van de patiënten en microscopische afwijkingen gezien bij histologisch onderzoek zelfs tot 60% van de patiënten;
- Psoriasis komt bij circa 10% van de axiale SpA patiënten voor. Patiënten met psoriasis hebben vaak meer perifere gewrichtsbetrokkenheid en hebben mogelijk een ernstiger beloop van hun axiale SpA dan patiënten zonder psoriasis.
- Osteoporose komt bij AS (ziekte van bechterew) vrij frequent voor. In de literatuur wordt beschreven dat osteopenie (te kort aan bot) tot 50% en

osteoporose tot 30% van patiënten met AS in de loop der jaren optreedt. Dit kan al in een vroeg stadium van de ziekte ontstaan. Hierdoor bestaat een verhoogd risico op fractures.

Er is toenemend bewijs dat het cardiovasculaire risico bij SpA verhoogd is ten opzichte van de algemene bevolking waarbij inflammatie een belangrijke rol speelt. Inflammatie leidt tot versnelde atherosclerose zowel direct als indirect via ongunstige effecten op lipiden, bloeddruk en insulineresistentie (bron: NVR richtlijn 2014).

3.1.1 *Risicofactoren*

Wanneer een vader of moeder de ziekte van Bechterew heeft, is de kans dat hun kind de ziekte ook krijgt ongeveer 1 op 10 (10%) (bron: thuisarts).

3.1.2 *Beloop*

Het verloop van axiale spondyloartritis is lastig te voorspellen. Een periode met weinig klachten kan worden gevolgd door een periode met heftige klachten.

Als axiale spondyloartritis onbehandeld blijft of wanneer de aandoening zeer ernstig verloopt, kan de wervelkolom in een vergevorderd stadium volledig verstijven. Dat komt doordat de ontstekingen het kraakbeen van de wervels beschadigen en er littekenweefsel ontstaat tussen de wervels. Het littekenweefsel wordt later omgevormd tot bot. Door deze 'verbening' raken de wervels met elkaar vergroeid.

Dankzij de huidige behandelmogelijkheden komt een complete verstijving van de rug tegenwoordig veel minder vaak voor dan voorheen. Vroegtijdige herkenning en (intensieve) behandeling van axiale spondyloartritis is dan ook van groot belang voor het zoveel mogelijk beperken van schade op lange termijn (bron: reumafonds).

3.1.3 *Prevalentie en incidentie*

Goede Nederlandse gegevens over het vóórkomen (de prevalentie) van SpA ontbreken, evenals cijfers over de verhouding tussen axiale en perifere SpA.

SpA openbaart zich in principe voor het 45e levensjaar (daarna is het ongebruikelijk dat axiale SpA ontstaat), de klachten beginnen vaak al tussen het 20e en 30e jaar. Lange tijd is gedacht dat de ziekte van Bechterew een ziekte is van jongvolwassen mannen. De aandoening komt echter ook bij vrouwen in ongeveer dezelfde frequentie voor. Een van de redenen dat het minder vaak bij vrouwen vastgesteld werd is dat men dacht dat het vooral een mannenziekte was. Bovendien hebben vrouwen vaker een minder ernstig beloop, waardoor SpA ook niet altijd wordt herkend.

Naar schatting bedraagt de prevalentie van AS (Bechterew) 0,1 procent en die van axSpA (dus axiale SpA zowel met en zonder radiologische schade) 0,2-0,5 procent (bron: artikel medisch contact 2016).

In Engeland is er ook onderzoek naar de prevalentie van SpA. De onderzoekers vonden een prevalentie van 5.3% (CI95% 4.0-6.8) op basis van de ESSG criteria, 1,3% (CI95% 0.28-1.3) op basis van de ASAS criteria en 0.66% op basis van de New York criteria in een populatie met chronische rugpijn (de criteria lichten we toe in paragraaf 2.2.8). In een algemene huisartsenpopulatie vonden ze een prevalentie SpA van 1.2% met ESSG criteria, 0.3% met de ASAS criteria en 0.15% met de New York criteria.

In de USA (NEJM) is een prevalentie gerapporteerd voor axiale SpA in een

volwassen populatie van 0.9 tot 1.4%, ongeveer gelijk aan de prevalentie van RA.¹

3.1.4 *Ziekte last*

Voor SpA zijn geen specifieke gegevens bekend over ziekte last.

3.1.5 *Diagnostiek*

Bij patiënten met axiale SpA duurt het gemiddeld negen jaar van eerste symptomen tot het stellen van de diagnose. Redenen zijn de conventionele röntgenfoto die voorheen een vereiste was om te komen tot een diagnose. Op een dergelijk foto zijn afwijkingen pas in een later stadium te zien.

Wat schrijft de NHG standaard specifieke lage rugpijn 2005 over diagnostiek?

De NHG standaard wordt momenteel herzien; de standaard uit 2005 wordt vooralsnog gehanteerd in de praktijk.

Bi langer bestaande rugklachten (>6 weken) bij een patiënt met een eerste pijnepisode vóór het 35ste jaar, bij chronische of steeds recidiverende pijn, bij vooral nachtelijke pijn met ten minste één uur durende ochtendstijfheid, bij een opvallend goede reactie op NSAID's, of bij een iridocyclitis, een onverklaarde artritis of een inflammatoire darmaandoening in de voorgeschiedenis is een vermoeden van een spondylitis ankylopoetica of ziekte van Bechterew gerechtvaardigd. Dan is aanvullend onderzoek aangewezen, te weten bepaling van de BSE en röntgenonderzoek – met name van de SI-gewrichten – naar het bestaan van sacroiliitis. Nachtelijke pijn, minder pijn bij liggen en bij bewegen en oefenen hebben een redelijke specificiteit.

De anamnese is bij rugklachten een belangrijk diagnostische hulpmiddel. Standaard vragen gaan over lokalisatie, ernst en uitstralingsgebied van de pijn, duur van de klachten, wijze van ontstaan en het beloop van de klachten.

Voor huisartsen is het zeer moeilijk om een axSpA patiënt te herkennen tussen de grote groep patiënten met chronische lage rugklachten. Recent hebben twee onderzoeken (de CaFaSpA studies²) een verwijsmodel ontwikkeld om patiënten met axSpA te identificeren in de huisartsenpraktijk. Dit verwijsmodel is in de tweede studie gevalideerd en effectief gebleken. Het verwijsmodel bestaat uit vier onderdelen; een vragenlijst die kijkt of er sprake is van inflammatoire rugklachten, een goede reactie op NSAIDs (pijnstillers), of er in de familie sprake is van spondylarthropathie gerelateerde ziekte en of de rugklachten langer dan vijf jaar aanwezig zijn.

Erasmus MC voert nu in onderzoeksverband de volgende stap uit, namelijk het implementeren van dit verwijsmodel. Het uiteindelijke doel is potentiële axiale SpA patiënten eerder te identificeren of te herkennen bij de huisarts en vervolgens deze patiënt doorverwijzen naar de reumatoloog die een diagnose kan stellen en indien noodzakelijk kan behandelen.

Wat schrijft de NVR richtlijn 2014 over diagnostiek?

De NHG verwijscriteria zijn verouderd. De NVR richtlijn doet een wijzigingsvoorstel richting NHG.

¹ JD Taurog, A Chhabra en A Colbert. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. NEJM, 2016.

² <http://www.erasmusmc.nl/reumatologie/onderzoek/lopendeonderzoeken/IMPACT/>

Nieuw voorstel voor de NHG standaard

Men moet aan een spondylitis ankylopoëtica of axiale spondylarthritis denken bij: Chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45e levensjaar en/of bij rugklachten in aanwezigheid van HLA-B27

Bijdragende criteria:

- inflammatoire rugklachten*
- goede afname van de pijn binnen 48 uur op NSAID's
- wisselende bilpijn
- aanwezigheid van extra axiale manifestaties (nu of in voorgeschiedenis) zoals: perifere artritis, dactylitis, achillespeesontsteking, inflammatoire darmziekte, psoriasis, uveitis
- verhoogde CRP of BSE
- positieve familie anamnese voor SpA (psoriasis, IBD, uveitis anterior, ankyloserende spondylitis, reactieve artritis) bij eerste of tweedegraads familieleden.

* Men spreekt van inflammatoire rugklachten indien > 4 van de 5 van de volgende kenmerken aanwezig zijn (volgens ASAS):

- ontstaan van de klachten < 40e levensjaar
- geleidelijk ontstaan
- verbetering bij bewegen
- geen verbetering in rust
- nachtelijke pijn (met verbetering na het opstaan)

Door nieuwe inzichten en de ontwikkelingen van diagnostische (oa MRI) en behandelingsmogelijkheden is vroege diagnose van belang. Er is daarom bij de verwijscriteria gekozen voor relatief hogere sensitiviteit tov specificiteit tav de diagnose axiale SpA. De specificiteit van de diagnose axiale SpA zal stijgen wanneer er meer bijdragende criteria aanwezig zijn.

Bij vermoeden van een inflammatoire rugaandoening is een verwijzing naar een reumatoloog aangewezen.

Wat schrijft de NVR richtlijn 2014 over aanvullende diagnostiek?

De bij aanvullend onderzoek gemeten acute fase response is, indien aanwezig, vaak mild. Bij klinische verdenking op een axiale SpA heeft bepaling van het HLA-B27 antigeen een diagnostische meerwaarde. Dit is alleen op indicatie, dat wil zeggen bij sterke klinische verdenking en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroïlitis.

Er wordt aanbevolen om röntgenfoto's van het bekken te maken, eventueel ook van de SI gewrichten. De radiologische veranderingen op röntgenfoto kunnen soms lastig te interpreteren zijn. Een MRI van de sacro-iliacaal gewrichten kan bij een hoge verdenking aanvullende informatie geven. Dit is alleen op indicatie, dat wil zeggen bij sterke verdenking en negatieve röntgen.

Op indicatie ECG bij hartritmestoornis en echografie van het hart bij klepvitium.

3.1.6*Classificatiecriteria*

De NVR richtlijn 2014 schrijft hierover het volgende. In de jaren 90 zijn twee classificatiecriteria voor SpA ontwikkeld; de European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) criteria en de Amor criteria. Deze ESSG criteria en Amor criteria omvatten het hele spectrum van SpA en zijn niet specifiek gericht op axiale of

perifere SpA. Zowel de ESSG als de Amor criteria vertonen vergelijkbare goede sensitiviteit en specificiteit in validatie studies, maar lijken minder geschikt voor toepassing in vroege of milde vormen van SpA.

Vanaf 1984 zijn er de gemodificeerde New York criteria. Belangrijke toevoeging voor het classificeren volgens de gemodificeerde New York criteria is de aanwezigheid van een sacroiliitis op de röntgenfoto.

New York criteria

Klinische criteria: - lage rugpijn gedurende minstens 3 maanden die verbetert met bewegen en niet door rust - beperkte beweeglijkheid van de lumbale wervelkolom in het sagittale en frontale vlak - verminderde thoracale ademexcursie Radiologisch criterium: - bilaterale sacroiliitis, graad 2-4 of unilaterale sacroiliitis, graad 3-4
Definitieve classificatie van AS wordt gesteld bij aanwezigheid van sacroiliitis unilateraal graad 3 of 4 of bilateraal graad 2-4 en minimaal 1 klinisch criterium.

Recent zijn de ASAS axiale SpA classificatie criteria ontwikkeld. Deze criteria omvatten het hele spectrum van axSpA: van patiënten die (nog) geen radiologische afwijkingen hebben tot en met patiënten die voldoen aan de gemodificeerde New York criteria en patiënten met een volledige "bamboospine". Hoewel deze ASAS axSpA criteria eveneens classificatiecriteria betreffen, lijken deze sensitiever te zijn in het begin stadium van de ziekte en mogelijk ook geschikt voor diagnosestelling.

ASAS classificatiecriteria voor axiale SpA

≥ 3 maanden bestaande rugpijn met aanvang klachten vóór het 45ste levensjaar		
Sacro-iliitis bij beeldvormend onderzoek en ≥ 1 SpA-kenmerk*	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">of</td> </tr> </table> Positieve HLA-B27 status en ≥ 2 andere SpA-kenmerken*	of
of		
SpA-kenmerken: - Inflammatoire rugpijn - Enthesitis (hiel) - Acute uveïtis anterior - Dactylitis - Psoriasis - Ziekte van Crohn / colitis ulcerosa - Goede respons op NSAID's - Positieve familieanamnese voor SpA - Aanwezigheid van HLA-B27 - Verhoogd C-reactief proteïne (CRP)		
Voor classificatie dient de patiënt te voldoen aan de radiologische arm (sacroiliitis met > 1 SpA kenmerk) of de klinische arm (HLA-B27 positief met > 2 andere SpAkenmerken)		

ASAS classificatiecriteria perifere SpA

Artritis of dactylitis of enthesitis		
Plus >1 van de volgende SpA-kenmerken: - Psoriasis - Inflammatoire darmziekte - Uveïtis - Voorafgaande infectie - HLA-B27 - Sacroiliitis	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">of</td> </tr> </table> Plus > 2 van de volgende SpA-kenmerken: - Artritis - Dactylitis - Enthesitis - Positieve familie-anamnese voor SpA - Inflammatoire rugpijn (ooit)	of
of		
Voor classificatie perifere SpA dient de patiënt te voldoen aan het ingangscriterium plus > 1 of 2 andere SpA kenmerken		

*Enthesitis= ontsteking op de plaats waar een of meer pezen aan het bot vastzitten'.

Dactylitis = ontsteking in de pezen en gewrichten van een teen of vinger.

3.1.7 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Medicamenteus

In de NVR richtlijn 2014 zijn uitgebreide aanbevelingen geformuleerd over medicatiebeleid bij patiënten met SpA. SpA is (nog) niet te genezen. Er zijn wel medicijnen die de ontstekingen remmen en/of de pijnklachten verminderen.

De basisfarmacotherapie bestaat uit onderhoudsbehandeling met NSAID's/COXIBs. Deze middelen zijn effectieve symptoombestrijders gebleken en hebben daarenboven mogelijk een bescheiden remmend effect op de botnieuwvorming.

DMARD's zijn niet effectief bij axiale SpA; sulfasalazine zou wel effectief zijn bij perifere SpA.

Voor ongeveer 30 procent van de patiënten bij wie deze primaire behandelingen uiteindelijk faalt zijn TNF-blokkerende (TNFi) biologicals een uitkomst.

Indicatie voor het starten met TNF blokkerende biologicals:

- Actieve ziekte bij een patiënt met de diagnose axiale SpA, type AS, die voldoet aan de gemodificeerde New York criteria. Actieve ziekte wordt gedefinieerd als: een BASDAI-score > 4 (0-10) of een of ASDAS > 2,1;
- Indien een patiënt gedurende tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van tenminste 2 NSAID's en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie;
- Bij alleen axiale manifestaties is er geen voorbehandeling met een DMARD noodzakelijk.

Niet-medicamenteus

Onder niet-medicamenteuze behandelingen vallen fysio- en oefentherapie, de ergotherapie (aanmeten en leren omgaan met hulpmiddelen), gewrichtsvervangende chirurgie en orthesen met name voor vingers en polsen.

Axiale SpA, met name AS (Bechterew), kan gepaard gaan met progressieve ankylosering en kyfosering van de wervelkolom en of secundaire artrose van de grote gewrichten. Met name de heupen en knieën, maar ook de schouder gewrichten tonen vaak tekenen van secundaire artrose. De deformiteit van de wervelkolom en of secundaire artrose van de grote gewrichten kunnen zodanig invaliderend zijn dat chirurgische interventie overwogen wordt. Een totale heup arthroplastiek (THA) of totale knie arthroplastiek (TKA) kan overwogen worden bij patiënten met invaliderende en moeilijk behandelbare pijnklachten in combinatie met radiologische kenmerken van structurele gewrichtsdestructie onafhankelijk van de leeftijd.

Naar schatting kan 70 procent van de patiënten met axSpA gedurende langere tijd worden behandeld met een combinatie van niet-farmacologische en eerstelijns farmacologische therapieën (bron: artikel medisch contact 2016).

3.1.8 *Doel van oefentherapie*

De fysiotherapeut richt zich bij de behandeling niet primair op het ziekteproces. Hij stimuleert beweeggedrag dat de gezondheid positief beïnvloedt en ondersteunt de cliënt in het uitvoeren van activiteiten. Oefentherapie wordt bij patiënten met SpA toegepast met als doel "het op lange termijn maximaliseren van gezondheid

gerelateerde kwaliteit van leven door middel van controle van de symptomen en ontsteking, behoud/normalisering van het fysiek functioneren en de sociale participatie" (Bron: ASAS/EULAR richtlijn 2010). In de NVR richtlijn wordt aanbevolen om voor fysio- en oefentherapeutische behandeling te verwijzen naar een gespecialiseerde therapeut. Bechterew-oefengroepen zijn waardevol voor alle patiënten met axSpA (bron: medisch contact 2016).

3.2 Overzicht richtlijnen, standpunten verzekeraars en lopende studies

3.2.1 *Richtlijnen*

Panaxea heeft op verzoek van het Zorginstituut alle relevante richtlijnen over SpA geïdentificeerd, deze getoetst met AGREE-2 en een overzicht gemaakt van aanbevelingen over oefentherapie en de wetenschappelijke onderbouwing hiervan. Een uitgebreide rapportage van de zoekstrategie en bevindingen is te vinden in het rapport in bijlage 4.

Richtlijnen werden geïnccludeerd indien (1) de richtlijn betrekking had op SpA, (2) er ten minste één oefentherapeutische aanbeveling werd beschreven, (3) het niveau van bewijs via een systematische methode werd bepaald en (4) de richtlijn in het Nederlands- of Engels werd beschreven. Internationale richtlijnen werden geïnccludeerd indien deze niet ouder waren dan 2010. Hiernaast werden de Nederlandse richtlijnen geïnccludeerd die momenteel als standaard worden gebruikt in de (non farmacologische) behandeling van SpA.

Uiteindelijk heeft de zoekopdracht geleid tot 7 richtlijnen gericht op SpA.

Nationaal

- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis (2014).
- Richtlijn (VvOCM) Ceasar en Bechterew (2004).

Internationaal

- American College of Rheumatology (ACR): Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (2015).
- Millner et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement (2016).
- Spanish Society of Rheumatology (SER): Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis (2015).
- French Society for Rheumatology (SFR): Recommendations of the French Society for Rheumatology on the every day management of patients with spondyloarthritis (2014).
- Canadian Rheumatology Association (CRA): Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis (2015).

3.2.2 *Oefentherapie in richtlijnen*

Alle richtlijnen zijn door Panaxea beoordeeld middels het AGREE2 instrument. Op een schaal van 0-10 scoorden de richtlijnen als volgt: de NVR richtlijn 2014 een 3, de ACR richtlijn 2015 een 5,5, de Franse richtlijn 2014 een 3, Millner 2016 een 5, de Canadese richtlijn 2015 een 5 en de Spaanse richtlijn 2015 een 5,5.

De enige recente nationale richtlijn is de NVR richtlijn uit 2014. Deze geeft aan dat

oefentherapie en educatie de hoeksteen zijn van niet-medicamenteuze behandeling bij patiënten met SpA. Hierbij is een oefenprogramma thuis beter dan geen oefentherapie. Gesuperviseerde groepsoefentherapie is het meest effectief en heeft de voorkeur boven een individueel thuisoefenprogramma. Er wordt aanbevolen om de oefentherapie aan te bieden in groepsverband. De NVR beveelt aan terughoudend te zijn met manuele therapie vanwege het geringe effect op de ankylosering en een verhoogd risico op wervelfracturen. Voor bewijs over de oefentherapie wordt verwezen naar de cochrane review van Dagfinrud 2008, maar niveau van bewijs wordt niet beschreven in de richtlijn. In tegenstelling tot aandoeningen als artrose en RA, zijn er voor SpA geen recente NHG, KNGF of VvOCM richtlijnen beschikbaar die concrete aanbevelingen doen over gesuperviseerde oefentherapie bij SpA.

De internationale richtlijnen bevelen het volgende aan. De Spaanse richtlijn geeft het advies om oefentherapie aan te bieden in groepsverband; gesuperviseerde groepstherapie geeft betere resultaten dan onbegeleide oefentherapie, in termen van kwaliteit van leven. In de Amerikaanse richtlijn worden oefeningen op land aanbevolen boven oefeningen in water. Dit in contrast met de Franse richtlijn die juist oefenen in water aanbeveelt. De richtlijn van Millner et al. doet een aanbeveling voor het oefenen bij het gebruik van medicatie. Patiënten die anti-TNFα therapie ontvangen worden aanbevolen om hun oefenprogramma te continueren omdat fysieke activiteit het effect van deze medicijnen kan vergroten. Ook de Spaanse richtlijn geeft aan dat er een synergie bestaat tussen biologicals en oefentherapie. Deze uitspraak wordt overigens niet meegenomen in een officiële aanbeveling.

Voor alle richtlijnen geldt dat de evidence die is beoordeeld ter onderbouwing moeilijk vergelijkbaar is, vanwege grote verschillen in de onderzochte interventies, de controle groepen, de duur van de interventies en de periode van follow-up.

In de meeste richtlijnen ontbreekt het aan een eenduidige omschrijving van de inzet van oefentherapie; er staat niet beschreven wanneer in het ziekteproces oefentherapie ingezet moet worden. Ook staan de FITT factoren niet beschreven (FITT: frequentie, intensiteit, tijdsduur en type). Dit maakt een vertaling naar de klinische praktijk moeilijk en kan leiden tot praktijkvariatie.

3.2.3 *Resultaten onderzoek en standpunten andere organisaties*

Een aantal Amerikaanse verzekeraars vergoed kortdurende oefentherapie (bijv. maximum van 60 dagen) bij patiënten waarbij van te voren wordt geschat dat het fysiek functioneren en/of pijn kan verbeteren binnen een redelijk acceptabele termijn (bijlage 2).

3.2.4 *Lopende klinische studies*

Er is gekeken naar lopende studies in de volgende bronnen: ISRCTN register, ClinicalTrials.gov, Nederlands trial register, EU clinical trials register, UK clinical trial Gateway en international clinical trials register platform. In deze search is 1 lopende studie gevonden: NCT02356874. Deze studie vergelijkt een oefenprogramma (conditie en krachttraining) van 3x per week (waarvan 2x per week onder supervisie), 3 maanden lang versus geen interventie. Voor een uitgebreid overzicht van de search en resultaten verwijzen we naar bijlage 5.

3.3 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die horen bij het werken volgens de principes van Evidence Based Medicine (EBM), te weten zoeken en selecteren van evidence/informatie, beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs en

vaststellen eindbeoordeling.

3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

Een gebruikelijke strategie om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie), en
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

3.4.1 Scoping PICOT

We hebben een concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 5.1). Na de scoping is een definitieve PICOT vastgesteld, welke we hebben weergegeven in paragrafen 3.4.2 t/m 3.4.8.

Vervolgens hebben we onderzoeksbureau Panaxea een systematische review laten uitvoeren naar de effectiviteit van oefentherapie bij SpA. Hierbij is de definitieve PICOT gehanteerd.

3.4.2 Vraagstelling

Voldoet actieve oefentherapie (landbased & waterbased) onder supervisie van een fysiotherapeut of oefentherapeut bij SpA aan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.4.3 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met gediagnosticeerde spondyloartritis volgens de ASAS criteria voor axiale en perifere SpA.³ Spondyloartritis is een verzamelnaam voor axiale SpA (radiologisch SpA zoals ankylosing spondylitis (AS)=Bechterew en non-radiologische SpA) en perifere SpA (bv. door arthritis psoriatica, reactieve artritis, inflammatoire darmziekten). Ook patiënten die geïncludeerd zijn op basis van de New York criteria, ESSG criteria en Amor criteria zijn meegenomen in de P, aangezien de ASAS criteria pas sinds een paar jaar gelden.

3.4.4 Interventie

Actieve oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut ter bevordering of behoud van spierkracht en/of aerobe capaciteit en/of gewrichtsmobiliteit en/of balans en/of het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en verbeteren kwaliteit van leven.⁴

³ Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system_Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiottis R, Galisteo AM, Collantes-Estevéz E, Gonzalez-Navas C. Man Ther. 2012 Oct;17(5):422-6. doi: 10.1016/j.math.2012.03.011. Epub 2012 May 2.

⁴ KNGF richtlijn: De fysiotherapeut begeleidt een patiënt bij het proces van verbeteren en/of leren omgaan met zijn beperkingen in activiteiten in het dagelijks leven door middel van adaptieve en compensatoire behandelstrategieën. Het ziekteproces zelf, de genetische en voorspellende factoren, zoals de aanwezigheid van reumafactoren en anti-CCP-antilichamen, zijn niet te beïnvloeden door een fysiotherapeut. Echter, de gevolgen van de ziekte, zoals een verminderde inspanningstolerantie of spierkracht, zijn door de fysiotherapeut wel beïnvloedbaar.

3.4.5 *Comparators*

Gebruikelijke zorg is gedefinieerd als zorg geleverd door de huisarts of medisch specialist. Deze zorg betreft in de voorliggende PICOT niet 'gesuperviseerde oefentherapie' (dat is de interventie in kwestie), maar wel andere soorten usual care zoals medicatie, advies over bewegen, bewegen zonder supervisie of geen behandeling. Vergelijking met alternatieve fysiotherapeutische interventies worden niet meegenomen.

3.4.6 *Uitkomstmaten*

Cruciaal:

- Responders
- Fysiek functioneren (ICF model; op niveau van activiteiten en participatie)
- Kwaliteit van leven

Belangrijk:

- Pijn⁵
- Ziekteactiviteit⁵
- Uitstel operatie
- Vermindering gebruik medicatie
- Vermindering aantal ziekenhuisopnames
- Afname duur ziekenhuisopnames
- Therapietrouw
- Veiligheid/bijwerkingen

3.4.7 *Meetinstrumenten*

Responders

Aantal patiënten dat aangeeft baat te hebben gehad bij de behandeling op een anker vraag. Een anker vraag kan bijvoorbeeld zijn: in hoeverre vindt u dat uw fysiek functioneren is verbeterd in de afgelopen X weken? (ja/nee)

Fysiek functioneren

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

De BASFI vragenlijst is een gevalideerd meetinstrument waarmee het fysiek functioneren bij mensen de ziekte van Bechterew kan worden bepaald. De BASFI geeft een beeld van pijn en (ochtend)stijfheid, beperkte mobiliteit, houding en het gebruik van eventuele hulpmiddelen. De BASFI bestaat uit tien vragen. De vragen hebben betrekking op de afgelopen week en gaan over de mate waarin de patiënt in staat was om de genoemde activiteiten uit te voeren. De totaalscore is een getal tussen de 0 en 10 (waarbij 0 = gemakkelijk en 10 = onmogelijk).

Kwaliteit van leven

Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Deze gevalideerde ziektespecifieke kwaliteit van leven vragenlijst geeft aan in hoeverre de ziekte de levenskwaliteit beïnvloedt. De vragenlijst bestaat uit 18 vragen.⁶ Een hogere waarde geeft aan dat de levenskwaliteit op dat moment lager is.

Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36)

Dit is een generieke kwaliteit van leven vragenlijst. Deze generieke vragenlijst wordt veelvuldig gebruikt voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het instrument bevat schalen voor

⁵ Medicamenteuze behandeling heeft een andere doelstelling, namelijk afname in pijn en ziekteactiviteit.

⁶ <https://spondylitis.be/wp-content/uploads/2015/12/AS-Quality-of-Life-Vragenlijst.pdf>

fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. Naast de schaalscores kunnen ook een Physical Component Score (PCS) en een Mental Component Score (MCS) berekend worden. Voor deze beoordeling zijn met name de fysieke componenten relevant. Totaalscores worden berekend naar een 0-100 score; hogere score is betere gezondheidstoestand.

Belangrijke uitkomstmaten

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

De BASDAI bestaat uit 6 vragen, die in relatie staan tot de 5 belangrijkste symptomen van de ziekte van Bechterew: vermoeidheid, gewrichtspijn en/of zwelling, gebieden met lokale gevoeligheid, ochtendstijfheid. De totaalscore komt uit op 0-10; hogere score is een hogere ziektelast.

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

Om de BASMI-score te bepalen, wordt de beweeglijkheid van wervelkolom en heupen gemeten aan de hand van 5 klinische metingen: lateroflexie lumbaal, tragus-to-wall test, lumbale flexie: modified Schober index, maximale intermalleolaire afstand, goniometrie cervicale rotatie. Die metingen worden in een scoresysteem ingevoegd.

Alle vragenlijsten met verdere informatie over validatie en inhoud zijn terug te vinden in de OMERACT glossary.⁷ 'OMERACT' staat voor 'Outcome measures in rheumatology clinical trials'. Dit is een informeel internationaal netwerk van reumatologen, methodologen, sociale wetenschappers en ervaringsdeskundigen op het gebied van uitkomstmaten in reumatologisch onderzoek.

3.4.7.1

Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst

Voor de cruciale uitkomstmaten is gekeken naar gevalideerde MID's in de literatuur. Minimaal vereiste klinisch relevante (MID) is het verschil in uitkomst tussen beide groepen. Het minimaal klinisch relevant verschil is de kleinste verandering in de score op de patiënt reported outcome measure (PROM) die belangrijk wordt gevonden door patiënten, behandelaars of andere relevante groepen (de Vet et al., 2007). Wij zullen dan ook deze effectsizes aanhouden bij beoordelen van de grootte van het effect.

Er is geen eenduidigheid in de literatuur over de te hanteren klinisch relevante verschillen bij patiënten met SpA. Normaliter hanteren we dan een SMD default waarde van 0.5 voor continue uitkomstmaten; een matig effect. In de scoping stelden partijen voor om een lagere effectsize van 0.2 aan te houden. Er werd hiervoor onvoldoende onderbouwing gegeven. De Wetenschappelijke adviesraad (WAR) heeft ons geadviseerd geen effectsize aan te houden, maar te kijken naar grootte van het effect op de verschillende uitkomstmaten en te kijken bij welke veranderverscores we het effect groot genoeg vinden en wanneer niet. We hebben dit advies van de WAR overgenomen.

Na uitvoering van het onderzoek door Panaxea hebben we besloten om een SMD van < 0.3 als een gering effect; tussen 0.3 en 0.5 als een matig effect en > 0.5 als een groot effect aan te houden om de onderzoeksresultaten van Panaxea te kunnen interpreteren. Dit geldt voor de uitkomstmaten fysiek functioneren en kwaliteit van leven. De reden is als volgt: er is sprake van een niet-invasieve behandeling zonder systemische bijwerkingen. Bovendien gaat het om een vergelijking waarbij actieve therapie wordt vergeleken met geen behandeling (bv. wachtlijst), maar zeker ook

⁷ http://www.omeract.org/pdf/OMERACT_Glossary.pdf

een vergelijking met advisering over bewegen of meegekregen instructies over bewegen of home-based oefentherapie. Het geschatte effectverschil (contrast) zal daardoor niet extreem groot zijn.

3.4.8 *Minimaal vereiste follow-up periode*

Oefentherapie is gericht op het verbeteren van fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Zodra de behandeldoelen zijn behaald, dient de behandeling te worden gestopt; er is geen bewijs voor het permanent behandelen van patiënten met SpA. Wel dient de fysiotherapeut de patiënt te informeren over hoe de patiënt de bereikte behandeldoelen zelf kan handhaven of mogelijk verder uitbreiden. De behandeling wordt dus ook gericht op zelfmanagement.

In de beoordeling wordt gekeken naar het directe behandel-effect en naar het beklijven van het effect 6 maanden na stoppen van de behandeling.

3.4.9 *Passend onderzoeksprofiel*

De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin gesuperviseerde oefentherapie wordt vergeleken met usual care. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. De effectbeoordelaar is in casu de patiënt zelf.

3.5 **Opzet en resultaten systematische review door Panaxea**

3.5.1 *Inleiding*

In onderstaande paragrafen beschrijven wij beknopt de uitkomsten van de systematische review en de conclusies die de onderzoekers aan die uitkomsten verbinden. De volledige systematische review van Panaxea is te vinden in bijlage 3.

3.5.2 *Zoekstrategie*

Panaxea heeft een update uitgevoerd van een eerder verschenen cochrane review.⁸ Voor een beschrijving van deze cochrane review en de resultaten verwijzen we naar bijlage 1. Voor de update heeft Panaxea t/m september 2016 een nieuwe search uitgevoerd. Er is gezocht in de volgende databases: Medline, Web of Science, PEDro en CENTRAL. De exacte zoekstrategie is te vinden in het rapport in bijlage 3.

3.5.3 *Selectiecriteria*

In de eerder uitgevoerde Cochrane review werden 11 RCT's geïncludeerd, allen gepubliceerd voor januari 2007.

In de update werd een aantal wijzigingen aangebracht in de inclusie- en exclusiecriteria:

- de Cochrane review richtte zich op oefenen (ook zonder begeleiding van een fysiotherapeut) en wij richten ons in dit rapport primair op oefenen onder supervisie (dus aantonen van de meerwaarde van inzet van de fysiotherapeut);
- pijn wordt op verzoek van partijen in de update niet als cruciale uitkomstmaat meegenomen. Pijn wordt namelijk vooral medicamenteus behandeld en is geen primair aangrijpingspunt voor de oefentherapeutische behandeling;
- de cochrane review heeft ook gesuperviseerde oefentherapie met gesuperviseerde oefentherapie vergeleken en dit doen wij niet;
- studies van voor het jaar 2000 zijn in onze analyses niet meegenomen. De reden is dat er rond 2000 een enorme verandering heeft plaatsgevonden in het behandelarsenaal voor patiënten met SpA, door het op de markt brengen van biologicals (mondelijke communicatie experts). Deze nieuwe medicatie zorgt

⁸ Dagfinrud et al. 2008. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Reviews.

veel effectiever voor het bereiken van volledige remissie, oftewel afwezigheid/onderdrukken ziekteactiviteit (bron: Medisch Contact themablad Reumatologie september 2016). Hierdoor is het aannemelijk dat ook de oefen- en fysiotherapie een andere plek heeft gekregen in het behandeltraject. Daarom zijn studies van voor 2000 niet meer toepasbaar op de huidige patiëntenpopulatie.

3.6 Resultaten systematische review Panaxea rapport

3.6.1 Resultaten literatuursearch

Op basis van de gewijzigde selectiecriteria (paragraaf 3.5.3) is maar 1 RCT uit de cochrane review geïncludeerd. Na de opnieuw uitgevoerde search werden er 8 studies geïncludeerd, waarvan 5 RCT's, 1 quasi-RCT, 1 niet-randomiseerde studie en 1 niet gecontroleerde trial.

3.6.2 Kenmerken van geïncludeerde studies

In de geïncludeerde RCTs werden patiënten geïncludeerd op basis van de gemodificeerde New York criteria (n=5), ESSG criteria (n=1), Amor criteria (n=1) of de ASAS axSpA criteria (n=1). De gemiddelde leeftijd van patiënten varieerde van 43 jaar tot 50 jaar. Alleen de studie van Taspinar 2015 includeerde een jongere populatie met een gemiddelde leeftijd van 36 jaar. Het aantal geïncludeerde mannen lag tussen de 50-80%. Alleen in de studie van Sveaas 2014 lag het percentage mannen in de controlegroep lager (20% bij Sveaas 2014 en 18% bij Masiero 2011). Ziekte duur varieerde van 7 jaar tot 25 jaar. Medicatiegebruik werd uitgebreid beschreven in één studies en bestond uit NSAIDs, DMARDS en biologicals. Het is aannemelijk dat patiënten in de andere studies ook medicatie slikken, maar hierover is niet expliciet gerapporteerd.

Het type interventie varieerde tussen studies. Zo werden de volgende interventies uitgevoerd: oefentherapie gericht op stretchen, mobiliseren, krachtstraining, trainen uithoudingsvermogen (op fiets) (Analey 2003), voorlichting, cardiorespiratoire training, stretching en een folder met thuisoefeningen (Demontis 2016), relaxatieoefeningen, ademhalingsoefeningen, actief oefenen, krachttraining, en conditietraining in een verwarmd bad 27-30 graden (Garcia 2015), educatie, mobiliteitsoefeningen, respiratoire oefeningen in groepsverband (Karapolat 2008), educatie, mobiliserende oefeningen, respiratoire oefeningen, balansoefeningen en stretching en aanbeveling om zelf thuis ook te oefenen (Masiero 2011/2014), hoge intensiteit interval training op een loopband (met specifieke omschrijving intensiteit), krachttraining en aanbeveling om het oefenen ook zelfstandig uit te breiden (Sveaas 2014), calesthenics (oefeningen uitgevoerd met eigen lichaamsgewicht of apparatuur) en ontspanningsoefeningen (Taspinar 2015). De interventieduur varieerde van 6 weken tot 12 weken, met 2-3 sessies per week. Bij drie studies is gerapporteerd dat de interventie in groepsverband heeft plaatsgevonden (Karapolat Masiero en Analey). De oefentherapie werd door verschillende professionals gegeven, o.a. door fysiotherapeuten en andere gecertificeerde beweegspecialisten.

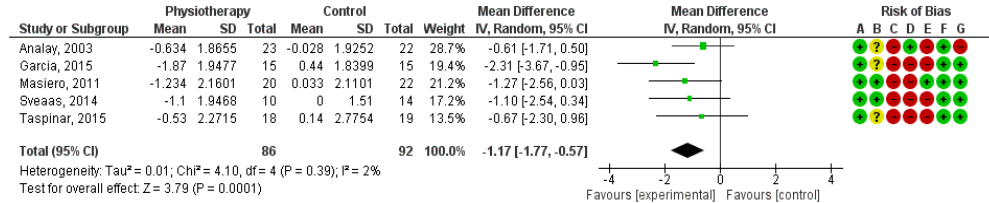
De controle interventie bestond uit educatie en gedragstraining (n=3), niet gesuperviseerd thuis oefenen (n=3) of geen interventie (n=2).

Alle studies hadden metingen op baseline en aan het einde van de interventie. Drie studies hadden een langere follow-up 3 maanden na einde behandeling (Analey 2003), na 6 maanden na einde behandeling (Masiero 2011) en 7 maanden na einde behandeling (Demontis 2016).

- 3.6.3 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs*
Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode. Na het formuleren van cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, worden de studies voor wat betreft hun interne validiteit beoordeeld op risk of bias. Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal andere factoren van belang: inconsistency, indirectness van bewijs, imprecision en publication bias. Wanneer een of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met een of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd.
- 3.6.3.1 Risk of bias
Alle geïncludeerde studies hadden een hoog risico op bias. Het ontbrak in drie studies aan een adequate randomisatie, in drie studies was onduidelijk of was voldaan aan concealment allocation, er was in geen enkele studie sprake van blinding van deelnemers, behandelaar en uitkomstbeoordelaar (uitzondering Analay, 2003) en in vijf studies was er sprake van hoge mate van selectieve uitval en/of ontbreken van ITT analyse.
- 3.6.4 *Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten*
Voor een uitgebreide rapportage over de uitkomsten verwijzen we naar het bijgevoegde rapport van Panaxea in bijlage 3. Daarin staat ook de GRADE beoordelingen uitgebreid beschreven. Wel willen we een aantal nuances schetsen.
- We hebben ervoor gekozen om niet te downgraden op blinding, aangezien blinding niet mogelijk is in dergelijke studies.
- Vanwege het ontbreken van duidelijke klinische relevantiegrenzen moest in de GRADE beoordeling anders worden omgegaan met imprecision; er is in deze beoordeling met name gekeken naar het overschrijden van de nullijn door één of beide betrouwbaarheidsintervallen en het aantal patiënten in beide armen (omvang van studies).
- 3.6.4.1 Responders
Geen enkele studie heeft gekeken naar aantal responders, dus patiënten die zelf een verbetering rapporteerden op een ankervraag door de inzet van de interventie.
- 3.6.4.2 Fysiek functioneren
In figuur 1 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op fysiek functioneren, gemeten met de BASFI (schaalscore 0-10; lagere score is beter functioneren). In totaal werden er 178 patiënten geïncludeerd in de analyses.
- Het lijkt (bewijs van lage kwaliteit) dat gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft (SMD -0.54, 95%CI -0.84; -0.23) op fysiek functioneren gemeten met de BASFI, in vergelijking met usual care direct na beëindigen van de interventie (posttreatment).⁹ Er was geen aanleiding om subgroepanalyses uit te voeren. Een verbetering van 1.17 op een schaalscore van 0-10 tussen beide groepen in het voordeel van de interventiegroep lijkt een aanzienlijk verschil voor patiënten met SpA, aangezien de patiënt aangeeft op de BASFI dat hij/zij door de gesuperviseerde oefentherapie beter in staat is om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

⁹ De SMD van -0.54 is afgerond naar beneden; dus een matig effect.

Figuur 1: plot BASFI (posttreatment)



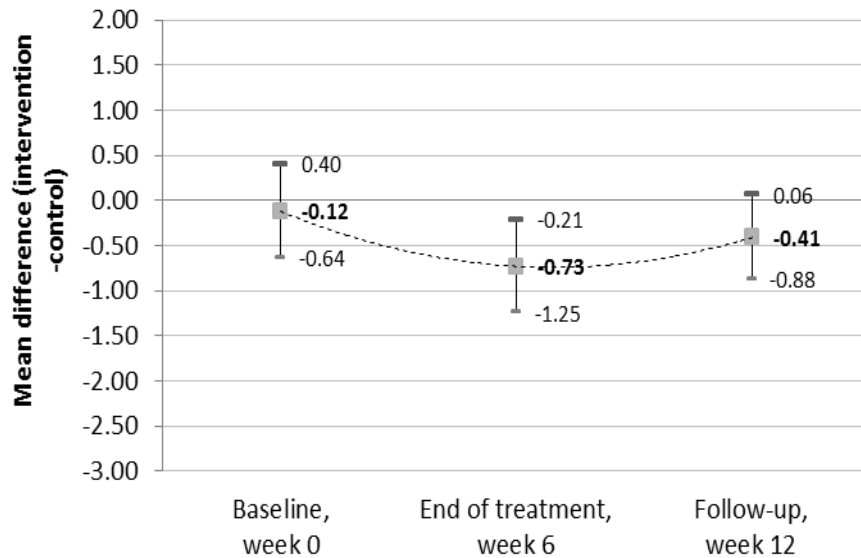
Risk of bias legend

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

De lichte variatie in gevonden effecten kunnen verklaard worden door de wisselende controlegroepen per studie. De studies van Analay en Taspinar hebben gesuperviseerd oefenen vergeleken met zelfstandig oefenen, de andere studies met niet oefenen (Gracia en Sveaas) of met alleen educatie (Masiero). In die laatste drie studies lijkt het verschil tussen groepen daarom ook wat groter in het voordeel van de interventie behandeling.

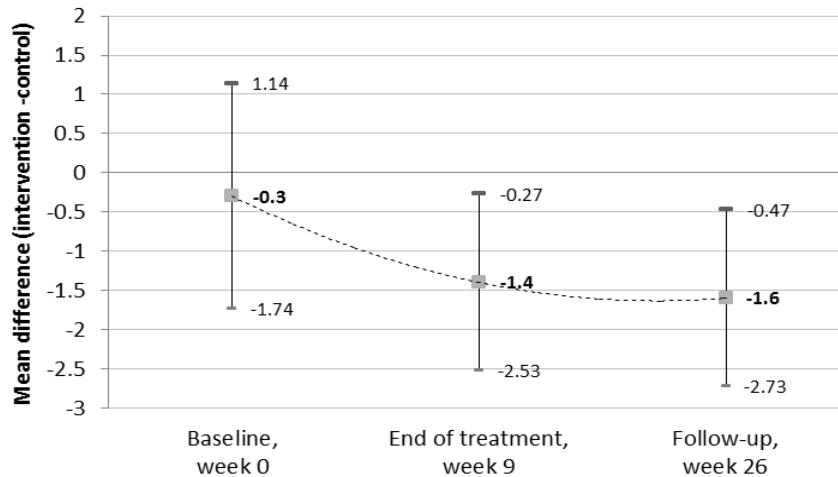
Twee studie hebben gekeken naar het beklijven van het effect. We hebben deze resultaten niet gepooled.

Figuur 2: gemiddelde verschil tussen groepen over tijd op de BASFI (Analay, 2003)



We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat het effect dat we vonden in het voordeel van de interventie direct na beëindigen van de behandeling (op 6 weken) iets afneemt, maar toch lijkt te beklijven 6 weken na het beëindigen van de interventie, dus na 12 weken follow-up (zie figuur 2).

Figuur 3: gemiddelde verschil tussen groepen over tijd op de BASFI (Masiero, 2011)



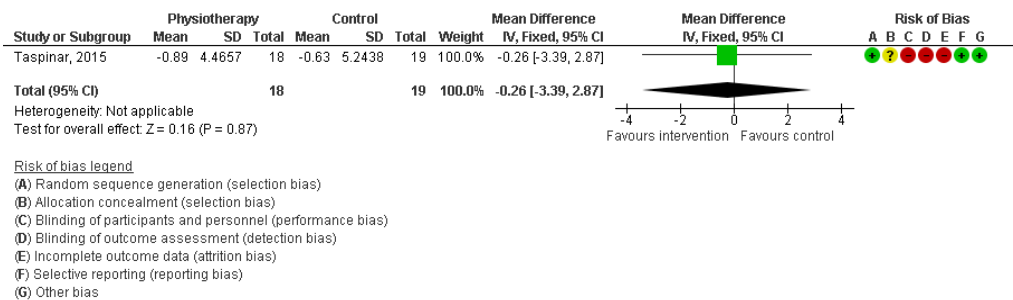
We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat het effect dat we vonden in het voordeel van de interventie direct na beëindigen van de behandeling (op 9 weken) beklijft 17 weken na het beëindigen van de interventie, dus na 26 weken follow-up (zie figuur 3).

3.6.4.3

Kwaliteit van leven

In figuur 4 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op kwaliteit van leven, gemeten met de ASQoL (schaalscore 0-18; afname is verbetering kwaliteit van leven). In totaal werden er 37 patiënten geïncludeerd in de analyses.

Figuur 4: plot ASQoL (posttreatment)



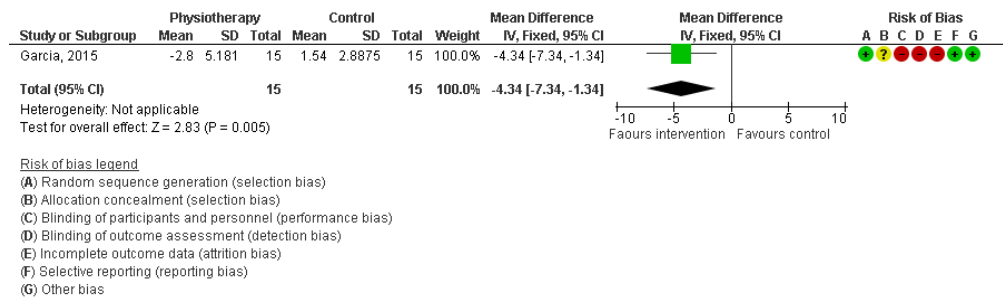
We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat de inzet van gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft (SMD -0.05, 95%CI -0.70; 0.59) op kwaliteit van leven gemeten met de ASQoL, in vergelijking met usual care direct na het beëindigen van de behandeling (posttreatment).¹⁰

De studie van Taspinar heeft gesuperviseerd oefenen vergeleken met zelfstandig oefenen. In beide groepen lijkt er een kleine verbetering in kwaliteit van leven op de ASQoL. Vanwege het beperkte contrast is er geen verschil tussen beide groepen.

In figuur 5 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op kwaliteit van leven, gemeten met de SF12 (schaalscore 0-56; afname is verbetering kwaliteit van leven). In totaal werden er 30 patiënten geïncludeerd in de analyses.

¹⁰ De SMD van -0.05 is zo marginaal, dat we dit geen effect vinden.

Figuur 5: plot SF-12 (posttreatment)



We zijn onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat de inzet van gesuperviseerde oefentherapie een gering effect heeft (MD¹¹ -4.34, 95% CI -7.34; -1.34) op kwaliteit van leven gemeten met de SF-12, in vergelijking met usual care direct na het beëindigen van de behandeling (posttreatment).

De studie van Garcia heeft gesuperviseerd oefenen in het water vergeleken met niet oefenen. In de gesuperviseerde oefengroep lijkt er een kleine verbetering te zijn, in de niet-oefenen groep lijkt er een verslechtering te zijn. Maar het verschil tussen beide groepen van 4.34 op een schaal van 0-56 is niet erg groot (verandering is kleiner dan 10% = dus gering effect). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep (oefenen in het water) iets beter scoren op kwaliteit van leven dan patiënten in de controlegroep.

Beide studies hebben niet naar het bekijken van het behandelingseffect gekeken.

3.6.4.4 Uitkomsten in quasi-RCTs op cruciale uitkomstmaten

De drie niet-gerandomiseerde studies hebben allen gerapporteerd over het effect van oefenen op fysiek functioneren gemeten met de BASFI posttreatment. Masiero vond een significant verschil in het voordeel van de interventiegroep met een score van 2.1 in de interventiegroep en 3.0 in de controlegroep (p=0.01). Op 12 maanden follow-up (na beëindigen van de behandeling) met wel een kleinere effectsize in de interventiegroep van 2.2 ten opzichte van de controlegroep 2.4 (p=0.050). Demontis en Karapolat vonden beide geen verschil in fysiek functioneren gemeten met de BASFI binnen en tussen beide groepen posttreatment.

3.6.5 Uitkomsten op belangrijke uitkomstmaten

3.6.5.1 Ziekteactiviteit

Ziekteactiviteit gemeten met de BASDAI (hogere score=hogere ziekteactiviteit) is gerapporteerd in 7 studies, waarvan 4 RCT's. Masiero 2011 vond een significant verschil tussen de interventiegroep en controlegroep op mate van ziekteactiviteit direct na beëindigen van de behandeling (2.4 versus 2.7, p=0.05). Sveaas 2014 vond een significant verschil tussen de interventiegroep en controlegroep op mate van ziekteactiviteit direct na beëindigen van de behandeling (mean difference -2.0, p=0.02). Garcia 2015 vond een verschil in mate van ziekteactiviteit tussen baseline en na beëindigen van de behandeling binnen de interventiegroep (5.88 op baseline en 2.81 na beëindiging, p=0.008). Taspinar 2015 vond geen verbetering tussen of

¹¹ We vonden een SMD van -1.01. Een SMD mag alleen toegepast worden als er aan verschillende aannames is voldaan, één daarvan is een normale verdeling van de data. Daar wordt bijna nooit aan voldaan, maar des te meer hier niet aan voldaan wordt des te groter de impact op de SMD. Een niet normale verdeling leek hier het geval en daarom hebben we alleen de MD gerapporteerd.

binnen beide groepen. In twee niet-gerandomiseerde studies werden ook positieve effecten gevonden in het voordeel van de interventiegroep (Masiero 2014 en Demontis 2016). Karapolat vond verbetering in ziekteactiviteit in zowel de interventie als in de controle groep. Sveaas vond op een andere maat voor ziekteactiviteit (ASDAS) geen significante verschillen.

- 3.6.5.2 **Beweeglijkheid wervelkolom**
De beweeglijkheid van de wervelkolom gemeten met de BASMI is gerapporteerd in 6 studies, waarvan 3 RCT's. Sveaas 2014 vond geen significant verschil in beweeglijkheid tussen groepen. Taspinar 2015 en Mariero 2011 vonden een significante verbetering in de interventiegroep (2.38 baseline versus 1.83 posttreatment en 3.7 baseline versus 3.7 respectievelijk).
- 3.6.5.3 **Pijn**
Masiero 2011 vond op een VAS score van 0-100 een significant verschil in lumbosacrale pijn tussen groepen posttreatment (mediaan 17.5 versus 30.0, $p=0.026$). Hetzelfde werd gevonden in Masiero 2014 (mediaan 19.1 versus 31.1, $p=0.026$). Na 6 maanden follow-up was dit effect niet meer significant (mediaan 11.6 versus 18.4, $p=0.113$). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor cervicale pijn in beide studies.
- 3.6.5.4 **Ochtendstijfheid**
Alleen Demontis 2016 heeft ochtendstijfheid gemeten, maar vond geen verschillen binnen of tussen beide groepen.
- 3.6.5.5 **Andere belangrijke uitkomstmaten**
Geen van de geïncludeerde studies heeft gerapporteerd over uitstel van operaties, vermindering van medicatiegebruik, afname ziekenhuisopnames, duur ziekenhuisopnames, therapietrouw of veiligheid. Enige uitzondering is Sveaas 2014. Deze studie heeft gerapporteerd dat er op inflammatoire markers geen verschil werd gevonden tussen beide groepen en dat er geen ongunstige gebeurtenissen hebben plaatsgevonden tijdens de studie.
- 3.6.5.6 **Evidence uit andere studies**
Met de onderzochte PICOT keken we vooral naar de meerwaarde van gesuperviseerd oefenen. Aangezien we voor de gehanteerde PICOT relatief weinig literatuur vonden, hebben we in tweede instantie (mede op verzoek van partijen) gekeken naar RCTs die verschillende vormen gesuperviseerd oefenen met elkaar hebben vergeleken. Er werden door Panaxea in de search drie studies geïdentificeerd: Rosu 2014, Rosu 2015 en Dragoi 2016. De studie van Rosu 2015 heeft McKenzie therapie vergeleken met klassieke kinetische oefentherapie. Beide interventies waren gericht op educatie over houding, stretching, grondoefeningen en ademhalingsoefeningen. Dit soort interventies hebben we niet meegenomen in de PICOT, dus deze studie beschrijven we hier ook niet verder. De studie van Rosu 2014 heeft in RCT verband ($n=69$) gekeken naar het effect van interventie 1 (pilates, Hescher en McKenzie, waarbij onder andere aerobe training plaatsvindt) ten opzichte van interventie 2 (een conventioneel multimodaal oefenprogramma, gericht op aerobe training en ademhalingsoefeningen). Intensiteit was 3x per week, 48 weken lang. De studie vond zowel in interventiegroep 1 als in interventiegroep 2 een verbetering op fysiek functioneren, gemeten met de BASFI (interventie 1: t_0 3.56 versus t_{48} weken 1.50 | interventie 2: t_0 3.42 versus 2.76). kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd. De studie van Dragoi 2016 heeft in RCT verband ($n=54$) gekeken naar het add-on effect van respiratoire training bovenop standaard oefentherapie (oefeningen ter bevordering van mobiliteit en flexibiliteit; 1x per week gesuperviseerd in groepsverband + 5x per week zelfstandig thuis oefenen, 8 weken

lang). Deze studie heeft de uitkomstmaten fysiek functioneren en kwaliteit van leven niet gemeten.

3.7

Conclusie Panaxea

De conclusie van Panaxea luidt: "In deze systematische review vinden dat we gesuperviseerde oefentherapie een klein positief effect heeft op fysiek functioneren, in vergelijking met usual care. We vinden gemixte resultaten op kwaliteit van leven. Aanvullend vinden we marginale verbeteringen op ziekteactiviteit en BASMI in het voordeel van de interventiegroep. Resultaten op zelfgerapporteerde pijn en ochtendstijfheid variëren tussen studies. Sommige positieve resultaten op ziekteactiviteit en BASMI beklijven na het beëindigen van de behandeling.

Het gevonden bewijs in deze systematische review is zwak; er werden maar een paar RCT's geïdentificeerd die voldeden aan de PICOT en de geïncludeerde RCT's hadden veel methodologische beperkingen. Er zijn geen lopende studies geïdentificeerd die verder gaan bijdragen aan het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

Experts benadrukken dat oefenen een belangrijk element in het zorgpad voor SpA patiënten is, ondanks de bevinding dat er weinig bewijs is en dit niet specifiek genoeg omschreven staat in richtlijnen."

4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand van wetenschap en praktijk'

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk komen wij, op basis van een bespreking van de in hoofdstuk 3 gepresenteerde uitkomsten van de onderzoekers en andere argumenten en overwegingen, tot een conclusie over de effectiviteit van de gesuperviseerde oefentherapie bij SpA.

4.2 Wat hebben we in het verleden gezegd hierover?

In het verleden werd met name discussie gevoerd over de effectiviteit van langdurige oefentherapie bij patiënten met SpA. Kortdurende oefentherapie is voor eigen rekening (zelfbetaling of vanuit de aanvullende verzekering). We hebben in 2011 daarom primair gekeken naar de effectiviteit van langdurige oefentherapie bij SpA. Het Zorginstituut (destijds CVZ) was van oordeel dat langdurige fysio- en oefentherapie bij chronische artritis, waaronder SpA, niet voldeed aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk. Een dergelijke uitspraak over wel/niet voldoen aan stand van de wetenschap en praktijk is niet gedaan over kortdurende oefentherapie. Wel werd in hetzelfde rapport geconcludeerd op basis van literatuur dat kortdurende oefentherapie in combinatie met educatie een positief effect heeft op het lichamenlijk functioneren.

In het rapport dat nu voorligt, is op een aantal aspecten afgeweken van de PICOT uit 2011. We hebben nu van te voren bepaald welke uitkomstmaten we cruciaal vonden, namelijk fysiek functioneren en kwaliteit van leven. Ook hebben we besloten om verouderde studies (dus studies van voor 2000) niet mee te nemen, aangezien het medicatiebeleid aanzienlijk is veranderd/verbeterd en daarmee ook de patiëntenpopulatie.

4.3 Bespreking relevante aspecten

4.3.1 *Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject*

Het lijkt algemeen geaccepteerd bij verschillende betrokken beroepsgroepen dat oefenen onder begeleiding van een oefentherapeut of fysiotherapeut een meerwaarde heeft voor patiënten met SpA. Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Op medicatiegebied is er de afgelopen 15 jaar veel veranderd. Hierdoor zijn klachten geringer dan vroeger. Toch zijn de richtlijnen consistent in hun aanbeveling dat gesuperviseerde oefentherapie nog steeds een aanvulling is in het zorgtraject voor patiënten met SpA. De NVR richtlijn beschrijft dat thuisoefentherapie effectief gebleken is, maar oefentherapie onder supervisie (individueel of in groepsverband) nog effectiever is ten opzichte van thuisoefeningen zonder supervisie. Wel moeten we constateren dat er nog geen KNGF richtlijn is en dat de VvOCM richtlijn verouderd is. Waar het verder aan ontbreekt in de beschikbare nationale richtlijnen is helderheid over het moment waarop deze interventie moet worden ingezet (bv direct bij diagnose, bij een opvlamming) en wanneer dit dan aangewezen zorg is.

In een gesprek met een expert (reumatoloog) komt naar voren dat het belangrijk is om onderscheid te maken tussen twee groepen SpA patiënten:

1. De patiënten die nieuw gediagnosticeerd worden met SpA;
2. De chronische SpA patiënten met ernstige gewrichtsschade en veel

bependingen in ADL functioneren.

Het bestaan van die tweede groep is eerder ook al onderschreven door het KNGF, de NVR en het reumafonds.

Deze twee groepen hebben een andere behoefte als het gaat om oefentherapie. Bij de eerste groep gaat het vooral om patiënten op weg te helpen om goed te gaan bewegen, om niet angstig te zijn voor bewegen en om te leren hoe ze oefenen onderdeel kunnen maken van hun dagelijks leven. Hierbij is educatie en motiveren van belang. Bij de tweede groep ervaren patiënten zware functionele beperkingen door hun SpA ziekte. Hierbij volstaat het niet om patiënten op gang te helpen, maar hebben patiënten structureel begeleiding nodig. Deze begeleiding kan de oefentherapeut op zich nemen wanneer de patiënt met SpA niet in staat is om zelfstandig, of samen met een mantelzorger of zorgverlener anders dan de oefentherapeut, met behulp van het reguliere sportaanbod een adequaat niveau van ADL functioneren te behouden.

We concluderen dat de gevonden studies geen onderzoek hebben gedaan naar de effectiviteit van oefentherapie bij deze twee SpA populaties. De geïncludeerde RCT's keken voornamelijk naar patiëntenpopulaties met een langere ziekteduur, die stabiel waren op medicatie en niet te zware functionele beperkingen rapporteerden.

Bovenstaande indeling is gebaseerd op één gesprek met een reumatoloog en dus vooralsnog geen hard gegeven. Tot dusver zijn deze twee groepen niet afzonderlijk beschreven en bevestigd in richtlijnen. Het Zorginstituut is van mening dat professionals hierover moeten nadenken en tot consensus moeten komen over welke groepen SpA patiënten, op welk(e) momenten in het ziekteproces aangewezen zijn op oefentherapie onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut. Hierbij zijn status van de gewrichten, mate van functioneren en kwaliteit van leven als indicatie belangrijker dan de onderliggende ziekte diagnose. Hierover zouden vervolgens specifieke aanbevelingen moeten komen in multidisciplinaire richtlijnen.

4.3.2

Claim van de behandeling

Oefentherapie wordt bij patiënten met SpA toegepast om het dagelijks functioneren, de kwaliteit van leven en de maatschappelijke participatie te verbeteren. Deze behandeling is veelal kortdurend en heeft als doel om patiënten zelfstandig te kunnen laten functioneren. Oefentherapie kan bestaan uit spierversterkende oefeningen, oefeningen ter bevordering van het uithoudingsvermogen, looptraining en functionele oefenvormen en kan worden gecombineerd met voorlichting over de aandoening en het beloop ervan en advisering ten aanzien van leefstijl, zelfmanagement en verminderen van de angst tot bewegen.

In de meeste richtlijnen ontbreekt het aan een eenduidige omschrijving van de inzet van oefentherapie; er staat niet beschreven wat de optimale behandelvorm, frequentie en doelen moeten zijn. Uit richtlijnen komt naar voren dat er nog onvoldoende bewijs is in welke mate en vorm oefentherapie het meest effectief is. Onduidelijk zijn de volgende aspecten:

- Wie is verantwoordelijk voor de verwijzing (huisarts/reumatoloog);
- Voor welke SpA patiënten is dit aangewezen zorg?;
- Beschrijving van het doel van de gesuperviseerde interventie (waarbij aandacht wordt besteed aan onderscheid tussen eigen verantwoordelijk om dagelijks te bewegen en aanvullende rol van de fysio- of oefentherapeut);
- Omschrijving waaraan een behandelplan tenminste moet voldoen: FITT¹²;

¹² FITT: Frequentie, intensiteit, tijdsduur en type

- Beschrijving hoe zelfmanagement en therapietrouw worden bevorderd. Dit maakt een vertaling naar de klinische praktijk moeilijk en kan leiden tot ongewenste praktijkvariatie.

4.3.3 *Passend onderzoek*

De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin gesuperviseerde oefentherapie wordt vergeleken met usual care. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. Blinding van de effectbeoordelaar is ook niet mogelijk omdat de patiënt zelf de vragenlijsten invult en dus de effectbeoordelaar is.

4.3.4 *Gunstige effecten, richting van het effect en effectgrootte*

In een enkel geval wijken we iets af van de conclusie van Panaxea. Bij een niet significant effect heeft Panaxea geconcludeerd dat er geen effect is, terwijl soms de puntschatter wel in het voordeel van de interventiegroep ligt. Wij hebben voor het bepalen van het effect in eerste instantie gekeken naar de puntschatters en vervolgens met de GRADE beoordeling aangegeven wat het vertrouwen is in dit gevonden effect. Bij een niet significant effect is gedowngrade op imprecision.

Het Zorginstituut concludeert het volgende. Het lijkt dat gesuperviseerde oefentherapie een matig effect heeft op fysiek functioneren gemeten met de BASFI, in vergelijking met usual care direct na beëindigen van de interventie, maar de kwaliteit van het gevonden bewijs is laag. Op kwaliteit van leven vinden we tegenstrijdige resultaten, waarbij één studie geen effect laat zien en een andere studie een gering effect laat zien van gesuperviseerde oefentherapie op kwaliteit van leven, in vergelijking met usual care direct na het beëindigen van de behandeling. We zijn onzeker over deze gevonden effecten.

We zijn onzeker dat de matige effecten op de uitkomstmaat BASFI beklijven 6 en 17 weken na het beëindigen van de behandeling. Geen enkele studie heeft beklijfeffecten >6 maanden onderzocht.

Door de vele methodologische beperkingen in de studies is er overall weinig vertrouwen in de gevonden effecten. Er zijn maar een beperkt aantal RCT's geïdentificeerd, alle geïncludeerde studies hadden een hoog risico op bias en de omvang van alle studies was zeer gering. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Dit maakte het moeilijk om een goede meta-analyse op basis van grotere groepen patiënten uit te voeren.

4.3.5 *Ongunstige effecten*

In de door ons beoordeelde studies heeft 1 studie gerapporteerd over veiligheid. Deze studie gaf aan dat er op inflammatoire markers geen verschil werd gevonden tussen beide groepen en dat er geen ongunstige gebeurtenissen hebben plaatsgevonden tijdens de studie.

4.3.6 *De balans van alle overwegingen*

Oefentherapie is geen invasieve behandeling, het heeft weinig tot geen nadelen en kent geen systemische bijwerkingen. Verder is deze behandeling relatief goedkoop en laagdrempelig voor patiënten.

Echter, op basis van de gevonden literatuur kunnen we geen antwoord geven op de onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met SpA. Er is weinig literatuur gevonden. De geïdentificeerde RCT's waren erg klein van omvang, bevatten veel methodologische beperkingen en

hadden een hoog risico op bias. Verder was er sprake van aanzienlijke variatie in geïncludeerde populaties, de gehanteerde interventies, soort controlegroep en beschreven uitkomstmaten. Beklijfeffecten >6 maanden na het beëindigen van de behandeling is niet onderzocht. Dit alles maakt dat we overall weinig vertrouwen hebben in de gevonden effecten.

We constateren dat de VvOCM richtlijn is verouderd en dat er nog geen KNGF richtlijn is. Beschikbare (inter)nationale richtlijnen bevelen oefentherapie aan als behandeling bij SpA, maar de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer beperkte evidence. Verder ontbreekt het in de (inter)nationale richtlijnen aan informatie over het moment waarop gesuperviseerde oefentherapie moet worden ingezet, bij welke patiëntengroep met SpA dit aangewezen zorg is en waar de behandeling aan moet voldoen (de zogenaamde FITT criteria). Dit brengt het risico met zich mee dat de behandeling zeer gevarieerd wordt ingezet.

Wij concluderen dat het onduidelijk is of gesuperviseerde oefentherapie effectieve zorg betreft bij patiënten met SpA. Er is goed methodologisch onderzoek van voldoende omvang nodig om dit aan te tonen. In dit onderzoek moet van te voren worden nagedacht over de SpA populatie bij wie deze zorg aangewezen zorg zou moeten zijn, welk doel wordt nagestreefd en hoe deze behandeling zo optimaal mogelijk kan worden ingezet. Vervolgens worden hierover aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd in multidisciplinaire richtlijnen.

4.4

Eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van usual care niet kan worden beschouwd als bewezen effectieve behandeling bij spondyloartritis. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met spondyloartritis voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Beoordelingsproces en standpunt

5.1 Raadpleging partijen

De conceptrapportage is voorgelegd aan de volgende belanghebbende partijen: Vereniging van Oefentherapeuten Caesar en Mensendieck (VvOCM), het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF), Stichting Keurmerk Fysiotherapie, de Federatie voor Medisch Specialisten (FMS), de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), de Nederlandse Orthopeden Vereniging (NOV), de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA), de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), de Patiëntenfederatie Nederland, het reumafonds, Ieder(in), de Poly-artrose lotgenoten Vereniging, Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa).

We hebben een gezamenlijk geformuleerde reactie ontvangen van het KNGF, de NVR, het reumafonds, de NHPR (Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie) en de VvOCM. Ook hebben we afzonderlijke schriftelijke reacties ontvangen van de VRA, het NHG en Stichting Keurmerk Fysiotherapie.

Alle reacties treft u aan als bijlage 8 bij het adviesrapport.

Hieronder gaan we in hoofdlijnen in op de ontvangen reacties.

5.2 Reacties conceptstandpunt

Gezamenlijke reactie KNGF, NVR, reumafonds, NHPR, VvOCM

De schriftelijke reactie is grotendeels gericht op de uitgevoerde systematische reviews bij RA en SpA. Er zijn opmerkingen over de conclusies van het rapport en de methodologische uitvoering van deze reviews. Zo wordt in de gezamenlijke reactie aangegeven dat de PICOTs in overleg met partijen heeft plaatsgevonden, maar dat dit niet heeft geleid tot overeenstemming. Een meningsverschil zat hem in de inclusiecriteria van RCT's en ging met name over het niet meenemen van RCT's die gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met andere vormen van gesuperviseerde oefentherapie en over de keuze van uitkomstmaten.

Reactie Zorginstituut

De PICOT is al in een vroeg stadium voorgelegd aan alle geconsulteerde partijen. Daarop zijn schriftelijke reacties ontvangen die we hebben meegenomen, indien dit tot aanscherping van de voorliggende onderzoeksvraag zou leiden. We hebben de definitieve PICOT aan alle partijen teruggekoppeld en uitgebreid beargumenteerd waarom we opmerkingen wel of niet hebben meegenomen.

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk volgen wij de principes van evidence based medicine (EBM). Onze werkwijze hebben wij vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (ZIN, publicatienummer 2014116583). In dit rapport staat beschreven dat we een nieuwe interventie altijd vergelijken met de standaard (huidige) zorg. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keus behandeling, waarvan de effectiviteit vaststaat. In het voorliggende rapport is de onderzoeksvraag of oefenen onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut effectief is ten opzichte van gebruikelijke zorg, placebo of geen behandeling en daarmee een meerwaarde heeft

voor de SpA patiënt. De enige vergelijking die een antwoord kan geven op de onderzoeksvraag is dan een vergelijking met een behandeling zonder fysiotherapie. Omdat dit punt wel is benoemd tijdens de scoping en we voor de gehanteerde PICOT relatief weinig literatuur vonden, hebben we in tweede instantie alsnog ter aanvulling gekeken naar RCT's die verschillende vormen van gesuperviseerd oefenen met elkaar hebben vergeleken. Hierover is gerapporteerd in het rapport. De resultaten uit deze studies hebben niet geleid tot een andere eindconclusie over de effectiviteit.

In de concept PICOT die aan partijen werd voorgelegd hadden wij als cruciale uitkomstmaten fysiek functioneren, pijn en kwaliteit van leven voorgesteld, omdat wij deze uitkomsten relevant vinden voor patiënten. Partijen gaven aan dat zij fysiek functioneren een relevante uitkomstmaat vonden. Omdat de pijn vooral door medicatie wordt beïnvloed vonden partijen dit geen relevante uitkomstmaat. Over kwaliteit van leven was geen discussie. Wij hebben er daarom voor gekozen om o.a. fysiek functioneren en kwaliteit van leven als cruciale uitkomstmaten mee te nemen. Hierop is de conclusie over effectiviteit gebaseerd. Ziekteactiviteit en pijn zijn als belangrijke uitkomstmaten meegenomen in de beoordeling en de resultaten hiervan hebben we narratief beschreven.

Aanbevelingen in (inter)nationale richtlijnen en weging van expert opinion zijn niet meegenomen in de beoordeling.

Reactie Zorginstituut

We hebben de (inter)nationale richtlijnen beoordeeld en daarbij bekeken op welke literatuur de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ook op grond van de wetenschappelijke onderbouwing van aanbevelingen in deze richtlijnen constateren wij dat gesuperviseerde oefentherapie niet voldoende bewezen effectief is. In de uitvoering van de systematische reviews heeft Panaxea een tweetal inhoudelijke experts geraadpleegd. Aanvullend heeft het Zorginstituut contact gehad met inhoudelijke experts over de interpretatie van de uitkomsten. Verder geven we experts/koepels in deze consultatieronde de gelegenheid om te reageren op het rapport en de systematische review. We delen de mening dan ook niet dat richtlijnen en expert opinion niet zijn meegewogen in de beoordeling.

De partijen zijn verheugd over de mogelijkheden voor een traject rondom voorwaardelijke toelating.

Reactie Zorginstituut

Wij gaan graag in overleg hierover.

In een bijlage bij de gezamenlijke reactie van de genoemde partijen zijn nog een aantal specifieke opmerkingen gemaakt over het niet meenemen van bepaalde studies in de beoordeling.

- 1) Partijen onderschrijven dat medicatiebeleid drastisch is veranderd sinds 2000. Echter deze medicatie wordt ingezet bij een beperkt percentage van de patiënten. Daarnaast ligt het percentage patiënten dat een goede klinische respons heeft op deze middelen in de trials maar op ongeveer 60%. Ook komt het voor dat patiënten antistoffen aanmaken waardoor er een afname van de effectiviteit van de biological ontstaat. De uitbreiding van medicamenteuze behandelmogelijkheden is dus slechts voor een gedeelte van de patiënten van toepassing. Daarnaast is uit meerdere studies gebleken dat patiënten met SpA minder lichamelijk actief te zijn in vergelijking met de gezonde populatie en dat gesuperviseerde oefentherapie hierin een belangrijke rol kan spelen.
- 2) In de systematische review SpA is ervoor gekozen om studies van voor 2000 niet

mee te nemen. Specifieke studies (Hidding 1993 en Kraag 1990) hadden volgens de partijen wel meegenomen moeten worden in de beoordeling.

3) Ook geven partijen aan dat er twee RCT's onterecht zijn geëxcludeerd in de systematische review van Panaxea. De studie van Cagliyan 2007 is niet meegenomen in de review, omdat het passieve oefentherapie zou betreffen. In het artikel wordt wel gesproken over Range of Motion oefeningen, maar niet dat deze passief zijn. Daarnaast bevat het oefenprogramma in deze studie ook andere oefeningen zoals onder andere krachtoefeningen. Verder is het de partijen niet duidelijk waarom de studie van Lim 2005 niet is meegenomen.

Reactie Zorginstituut op ad 1)

Dit geeft eigenlijk opnieuw het belang aan om te komen tot goed methodologisch onderzoek waarin wordt onderzocht bij welke deelpopulatie SpA patiënten, in welke fase van het ziekteproces, bij welke symptomen, gesuperviseerde oefentherapie wel bewezen effectief kan zijn.

Reactie Zorginstituut op ad 2)

Studies van voor 2000 zijn geëxcludeerd in de systematische review, omdat de invulling van het zorgtraject voor patiënten met SpA aanzienlijk is veranderd door de komst van nieuwe medicatie, zoals biologicals en TNF alfa blokkerende middelen. Hierdoor is ook de rol van de fysio- en oefentherapeut in het zorgtraject anders geworden. Wij hebben in deze systematische review naar de huidige praktijkvoering gekeken.

Desondanks hebben we de aangedragen studies bestudeerd, maar dit leidt niet tot een andere eindconclusie over de effectiviteit.

- *Hidding 1993. Deze Nederlandse studie is meegenomen in de cochrane review van Dagfinrud 2008. De patiënten zijn geïncludeerd op basis van een gestelde diagnose AS en op basis van de New York criteria. Alle patiënten (n=144) ontvingen voorafgaand aan de randomisatie 12 sessies individuele fysiotherapie (2x per week, 30 min, 6 weken). Na randomisatie ontving 50% additioneel fysiotherapie in groepsverband (1x per week, 9 maanden lang). De andere 50% ontving deze groepstherapie niet, maar aan deze groep werd wel beloofd dat ze deze groepstherapie na 9 maanden alsnog zouden gaan ontvangen. Aangezien in eerste instantie alle patiënten gesuperviseerde oefentherapie hebben ontvangen, beantwoordt deze studie niet onze voorliggende onderzoeksvraag.*
- *Kraag 1990. Deze studie is meegenomen in de cochrane review van Dagfinrud 2008. De patiënten zijn geïncludeerd op basis van de New York criteria, stabiele klinische situatie op basis van medicatie en ARA functionele klasse 1,2,3; n=26 patiënten ontvingen fysiotherapie en educatie thuis (8-16 sessies) en n=27 patiënten werden niet behandeld. Deze patiënten kregen na 4 maanden de interventie alsnog aangeboden (cross-over). De BASFI is niet gemeten in deze studie. De meest relevante uitkomstmaat was de Toronto Activity Daily Living Questionnaire (secundaire uitkomstmaat, veranderscores -16 tot +16, waarbij + betekent verbetering), waarbij de studie niets rapporteert over de validiteit en betrouwbaarheid van deze uitkomstmaat in een SpA populatie. Na vier maanden vonden de auteurs in de interventiegroep een verbetering van 3.92 (2.94) en in de controlegroep een verslechtering van -0.19 (1.86). Dit is volgens de auteurs een relevant effect. De auteurs van de cochrane review hebben Risk of Bias (RoB) beoordeeld en komen tot de conclusie dat er onduidelijkheid is over allocation concealment en dat er risico op bias is door het niet blinderen van de patiënten. Er was 9,4% uitval, met meer uitval in de interventiegroep. Hierover is wel helder gerapporteerd. Ook hebben de auteurs ITT analyse uitgevoerd. De kleine omvang van de studie, de onduidelijkheid van de*

validiteit van de gemeten uitkomstmaat voor functioneren en beperkte kwaliteit van de studie maken dat we niet komen tot een andere conclusie in ons rapport.

Reactie Zorginstituut op ad 3)

Hieronder bespreken we alle aangedragen studies..

- *Cagliyan 2007. Deze studie is verschenen na de search van de cochrane review van Dagfinrud 2008. Panaxea heeft deze studie geëxcludeerd omdat ze van mening waren dat het in de interventiegroep ging om ROM oefeningen in een passieve vorm. Bij het opnieuw teruglezen van deze studie (en ook de uitgebreide beschrijving van de interventie in Fernandez-de-Las-Penas et al 2005) zien we dat de interventie grotendeels bestaat uit passieve oefeningen, maar dat er ook een kleine actieve component aanwezig is. Daarom hebben we op verzoek alsnog naar de effecten en kwaliteit van de studie gekeken. De patiënten zijn geïncludeerd op basis van de New York criteria. De geïncludeerde patiënten werden ingedeeld in 2 groepen: groep 1 ontving educatie en voerde ROM oefeningen (oefeningen ter verbetering van de bewegingsuitslag van de gewrichten, bron KNGF richtlijn RA), stretch oefeningen, krachtoefeningen en houdingsoefeningen uit onder begeleiding van een fysiotherapeut en groep 2 ontving educatie en ging daarna dezelfde oefeningen thuis doen. Dagelijks functioneren werd gemeten met de BASFI (0-10 score, waarbij 0 = gemakkelijk en 10 = onmogelijk). Kwaliteit van leven werd gemeten met de domeinscore fysiek functioneren van de SF-36 (0-100 score, waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven betekent). De interventiegroep laat na 6 maanden een verbetering zien op de BASFI van 1.4, terwijl de controlegroep een verslechtering laat zien van 1.1. We hebben deze uitkomst toegevoegd in de meta-analyse van Panaxea (figuur 1 plot BASFI) en zien dat de effectschatting groter wordt; de mean difference veranderd van -1.17 (95%CI -1.77; -0.57) naar -1.43 (95%CI -1.97; -0.88). Er wordt geen verschil gevonden op de PF domeinscore van kwaliteit van leven tussen beide groepen: MD 0.40 (95%CI -13.14; 13.94) (aanvullende analyse, niet gerapporteerd). Als we vervolgens kijken naar de kwaliteit van het bewijs dan zien we in de RoB beoordeling dat er veel onduidelijkheid is over de mate van bias door de gehanteerde methode voor randomisatie, allocation concealment, blinding van outcome assessor en incomplete outcome data (door slechte rapportage) en er een hoog risico is op bias door niet blinderen van patiënt en behandelaar. Over uitval is in z'n geheel niet gerapporteerd in de studie en als we kijken naar de twee groepen, dan zijn er op baseline grote verschillen op belangrijke maten, zoals pijn in rust (2.2 in de controlegroep en 4.1 in de interventiegroep op een schaal van 0-10), de BASFI (2.3 in de controlegroep en 3.3 in de interventiegroep op een schaal van 0-10) en ziekteactiviteit (1.9 in de controlegroep en 4.3 in de interventiegroep op een schaal van 0-10). De controlegroep lijkt op baseline aanzienlijk beter te scoren dan de interventiegroep. Als we de gepoolde data opnieuw met GRADE beoordelen, dan zijn we nog steeds onzeker over dit gevonden bewijs (lage kwaliteit van bewijs). Deze studie zal de conclusie over de effectiviteit daarom niet veranderen*
- *Lim 2005. Deze studie is meegenomen in de cochrane review van Dagfinrud 2008. De patiënten zijn geïncludeerd op basis van een diagnose AS en o.a. stabiel op medicatie en functionele klasse II voor AS. In de interventiegroep hebben een expert en onderzoeker 30 patiënt oefeningen aangeleerd, die patiënten vervolgens thuis moesten gaan uitvoeren. Ze hebben een boekje meegekregen met uitleg en werden elke dag door de onderzoeker gebeld. In de controlegroep kwamen 28 patiënten op een wachtlijst, maar werd ze wel*

verteld dat ze na 8 weken de oefeninterventie alsnog mochten doorlopen. De interventie die onderzocht werd is een (ongesuperviseerd) thuisoefenprogramma zonder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut en dat is niet de voorliggende onderzoeksvraag.

Reactie Stichting Keurmerk Fysiotherapie

De stichting sluit zich in de schriftelijke reactie aan bij de brief van het KNGF, NVR, reumafonds en de VvOCM, met name voor de aandoeningen RA en SpA.

Reactie Zorginstituut

Wij zijn hierboven uitgebreid ingegaan op deze brief.

Reactie Nederland Huisartsen Genootschap

Het NHG heeft geen opmerkingen en geeft aan dat het standpunt bij de huidige NHG-standaarden aansluit.

Reactie Zorginstituut

Wij bedanken het NHG voor haar reactie.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen

De VRA onderschrijft het probleem dat er onvoldoende evidence is voor effectiviteit van (kortdurende) oefentherapie bij SpA, vanwege zwakke studies, met onduidelijke uitkomstmaten en een grote variabiliteit van studiepopulaties. Toch geeft de VRA aan dat het wenselijk zou zijn als niet de ziekte zelf (de diagnose), maar de ernst van de beperkingen het leidend criterium was voor het recht op een beperkt aantal sessies gesuperviseerde oefentherapie. Zij adviseert dan ook om bij patiënten met SpA gesuperviseerde oefentherapie onder voorwaarden toe te laten tot het basispakket met een evaluatie. Daarnaast adviseert zij om te zoeken naar meetinstrumenten om de ernst van de beperkingen vast te stellen en als criterium toe te passen en te komen tot een zorgstandaard waarin staat opgeschreven wat goede zorg is.

Reactie Zorginstituut

In de gevonden studies is helaas geen onderscheid gemaakt tussen de genoemde twee groepen en gaat het met name om patiënten die al sinds langere tijd SpA klachten hebben, maar in de onderzoekssetting goed onder controle zijn op medicatie, niet al te veel functionele beperkingen hebben en geen comorbiditeit hebben. Toekomstige studies zouden juist ook naar deze uitgesloten populaties moeten kijken. We gaan daarom graag met alle partijen in gesprek over de mogelijkheden voor een voorwaardelijke toelatingstraject.

5.3

Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR op 12 december 2016. Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat er te weinig onderbouwing uit goed onderzoek is om nu te kunnen concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie effectief is ten opzichte van usual care bij patiënten met SpA. Derhalve heeft gesuperviseerde oefentherapie vooralsnog geen bewezen meerwaarde ten opzichte van usual care. De WAR is verder van mening dat er te weinig vertrouwen is in het bestaande onderzoek en dat daarom goed opgezet, gerandomiseerd onderzoek nodig is om de voorliggende onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Daarbij moet goed worden nagedacht over de populatie in kwestie en een zo optimaal mogelijke inzet van de interventie.

In de consultatie hebben partijen aangegeven dat we bepaalde studies mee hadden moeten nemen. We hebben hier uitgebreid naar gekeken (zie paragraaf 5.2). De

schriftelijke reacties van partijen in de consultatie en onze reflectie hierop hebben we opnieuw voorgelegd aan de WAR. De WAR was het eens met onze analyse en conclusies over de aangedragen literatuur en zag op basis van deze aanvullende informatie geen aanleiding om het eerder ingenomen standpunt te verlaten.

5.4 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert dat gesuperviseerde oefentherapie onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut bij patiënten met spondyloartritis niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

6 Voorwaardelijke toelating tot het pakket

6.1 Bevoegdheid minister

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket. Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

6.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

In het huidige vergoedingensysteem komt kortdurende oefentherapie voor eigen rekening (zelfbetaling of vergoeding vanuit aanvullende verzekering) en kan alleen langdurige oefentherapie vergoed worden uit het basispakket, mits de aandoening staat op de zogenaamde Chronische lijst. SpA staat sinds een aantal jaren niet meer op de Chronische lijst en is daarmee uitgesloten zorg. Wel zou deze langdurige oefentherapie weer kunnen instromen als voldaan wordt aan de pakketcriteria (waaronder aantonen effectiviteit). Voorwaardelijke toelating is alleen mogelijk voor zorg die niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daardoor niet uit het basispakket betaald kan worden, en niet vanwege andere -wettelijke- beperkingen. Dit betekent dat langdurige oefentherapie bij SpA patiënten met ernstige functionele beperkingen en comorbiditeit (groep 2, zoals beschreven in paragraaf 4.3.1) een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating. Het moet haalbaar zijn om in vier jaar tijd een goede gerandomiseerde studie op te zetten. Hierover heeft het Zorginstituut in het verleden al gesprekken gevoerd met partijen. Als partijen nog steeds het belang hiervan inzien zijn is het Zorginstituut bereid deze gesprekken te continueren. Binnen de huidige VT-procedure geldt dit vooralsnog niet voor kortdurende oefentherapie (het is uitgesloten zorg). Op 19 december 2016 is ons systeemadvies fysio- en oefentherapie. "*Een nieuwe balans tussen de toegang tot en de betaalbaarheid van goede zorg.*" vastgesteld. Als de Minister besluit om dit advies over te nemen, kan voorwaardelijke toelating voor kortdurende oefentherapie opnieuw overwogen worden. Hierbij moet te zijner tijd gekeken worden of deze behandeling aan de overige voorwaarden voor voorwaardelijke toelating voldoet.

Bijlage 1: Resultaten cochrane review 2008

De cochrane review van Dagfinrud et al includeerde 11 RCTs. In drie studies is het onduidelijk op basis van welke classificatiecriteria patiënten zijn geselecteerd, in 1 studie was dit op basis van de AMOR criteria en in 7 studies op basis van de New York criteria. Vier studies vergeleken oefenen met geen interventie en 7 studies vergeleken verschillende vormen van oefenen met elkaar. De interventies varieerden aanzienlijk; waterbased en landbased met een variërend aantal sessies. Bij veel studies was het onduidelijk of er zelfstandig geoefend werd of onder supervisie. Waar er sprake was van gesuperviseerd oefenen was onduidelijk welke professional het behandeltraject begeleidde. De cochrane review vond de volgende resultaten direct na beëindigen behandeling:

- In 4 studies die zelfstandig oefenen of gesuperviseerd oefenen vergeleken met geen behandeling, werd een klein effect gevonden in het voordeel van de interventie op mobiliteit en fysiek functioneren (4 punten op een 33 puntsschaal, de kwaliteit van het bewijs was laag.
- In 3 studies die gesuperviseerd oefenen vergeleken met zelfstandig oefenen, werd een klein effect gevonden in het voordeel van de interventie op mobiliteit en algehele gezondheid, de kwaliteit van het bewijs was matig.
- In 1 studie werd oefenen in water met aanvullend 37 weken fysiotherapie in groepsverband vergeleken met alleen fysiotherapie in groepsverband. In deze studie werd een effect gevonden op pijn, functioneren en algehele gezondheid in het voordeel van de combinatiegroep.
- In andere studies werden geen significante resultaten gevonden.

De auteurs concluderen dat zelfstandig oefenen of gesuperviseerd oefenen beter is dan niet helemaal niet oefenen, dat gesuperviseerd oefenen in groepsverband beter is dan zelfstandig oefenen en dat oefenen in water gecombineerd met fysiotherapie in groepsverband beter is dan alleen fysiotherapie in groepsverband.

Bijlage 2: Overzicht van standpunten verzekeraars

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
<p>Aetna http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0325.html</p>	<p>Amerikaanse verzekeraar</p>	<p>Aetna considers physical therapy medically necessary when this care is prescribed by a chiropractor, DO, MD, nurse practitioner, podiatrist or other health professional qualified to prescribe physical therapy according to State law in order to significantly improve, develop or restore physical functions lost or impaired as a result of a disease, injury or surgical procedure, and the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The member's participating physician or licensed health care practitioner has determined that the member's condition can improve significantly based on physical measures (eg, active range of motion (AROM), strength, function or subjective report of pain level) within one month of the date that therapy begins or the therapy services proposed must be necessary for the establishment of a safe and effective maintenance program that will be performed by the member without ongoing skilled therapy services. These services must be proposed for the treatment of a specific illness or injury; <i>and</i> • The PT services provided are intended to cover only episodes of therapy for situations where there must be a reasonable expectation that a member's condition will improve significantly in a reasonable and generally predictable period of time; <i>and</i> • PT services must be ordered by a physician or other licensed health care practitioner and performed by a duly licensed and certified, if applicable, PT provider. All services provided must be within the applicable scope of practice for the provider in their licensed jurisdiction where the services are provided; <i>and</i> • The services provided must be of the complexity and nature to require that they are performed by a licensed professional therapist or provided under their direct supervision by a licensed ancillary person as permitted under state laws. Services may be provided personally by physicians and performed by personnel under their direct supervision as permitted under state laws. As physicians are not licensed as physical therapists, they may not directly supervise physical therapy assistants; <i>and</i> • PT must be provided in accordance with an ongoing, written plan of care that is reviewed with and approved by the treating physician in accordance with applicable state laws and regulations. The PT plan of care should be of such sufficient detail and include appropriate objective and subjective data to demonstrate the medical necessity of the proposed treatment (see appendix for documentation requirements). <p>Physical therapy in asymptomatic persons or in persons without an identifiable clinical condition is considered not medically necessary. Physical therapy in persons whose condition is neither regressing nor improving is considered not medically necessary.</p> <p>Once therapeutic benefit has been achieved, or a home exercise program could be used for further gains, continuing supervised physical therapy is not considered medically necessary.</p>	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
<p>Anthem https://www.anthem.com/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_a051172.htm</p>	<p>Amerikaanse verzekeraar</p>	<p>This document addresses physical therapy (PT) services, skilled services which may be delivered by a physical therapist or other health care professional acting within the scope of a professional license. Physical therapy is used for both rehabilitation and habilitation.</p> <p>Rehabilitative services are intended to improve, adapt or restore functions which have been impaired or permanently lost as a result of illness, injury, loss of a body part, or congenital abnormality involving goals an individual can reach in a reasonable period of time. Benefits will end when treatment is no longer medically necessary and the individual stops progressing toward those goals.</p> <p>Habilitative services are intended to maintain, develop or improve skills needed to perform activities of daily living (ADLs) or instrumental activities of daily living (IADLs) (see definitions) which have not (but normally would have) developed or which are at risk of being lost as a result of illness, injury, loss of a body part, or congenital abnormality. Examples include therapy for a child who is not walking at the expected age.</p> <p>The terms "physical therapy" and "physiotherapy" are synonymous.</p> <p>Note: The availability of rehabilitative and/or habilitative benefits for these services, state and federal mandates, and regulatory requirements should be verified prior to application of criteria listed below. Benefit plans may include a maximum allowable physical therapy benefit, either in duration of treatment or in number of visits. When the maximum allowable benefit is exhausted, coverage will no longer be provided even if the medical necessity criteria described below are met.</p>	
<p>Cigna https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/CoveragePolicies/medical/mm_0096_coveragepositioncriteria_physical_therapy.pdf</p>	<p>Amerikaanse verzekeraar</p>	<p>Cigna covers a physical therapy evaluation as medically necessary for the assessment of a physical impairment. Cigna covers a prescribed course of physical therapy by an appropriate healthcare provider as medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The program is designed to improve lost or impaired physical function or reduce pain resulting from illness, injury, congenital defect or surgery. • The program is expected to result in significant therapeutic improvement over a clearly defined period of time. • The program is individualized, and there is documentation outlining quantifiable, attainable treatment goals. <p>Cigna does not cover physical therapy for the following as they are excluded from many benefit plans and considered not medically necessary when used for these purposes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment provided to prevent or slow deterioration in function or prevent reoccurrences • treatment intended to improve or maintain general physical condition • long-term rehabilitative services when significant therapeutic improvement is not expected • when a home exercise program can be utilized to continue therapy <p>Page 3 of 25 Coverage Policy Number: 0096</p> <ul style="list-style-type: none"> • physical therapy that duplicates services already being provided as part of an authorized therapy program through another therapy discipline (e.g., occupational therapy) or services provided in another therapy 	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>environment (e.g., aquatic therapy does not duplicate therapy provided on land)</p> <p>Cigna does not cover the following treatments/programs because they are considered to be nonmedical, educational or training in nature and thus are not medically necessary. In addition, these treatments/programs are specifically excluded under many benefit plans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • back school • group physical therapy (because it is not one-on-one, individualized to the specific person's needs) • services for the purpose of enhancing athletic performance or for recreation • vocational rehabilitation programs and any program with the primary goal of returning an individual to work • work hardening programs 	
<p>Premera Blue Cross https://www.premera.com/medicalpolicies/8.03.502.pdf</p>		<p>PT, including medical massage therapy services may be considered medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient has a documented condition causing physical functional impairment, or disability due to disease, illness, injury, surgery or physical congenital anomaly that interferes with Activities of Daily Living (ADLs) and -The patient has a reasonable expectation of achieving measurable improvement in a reasonable and predictable period of time based on specific diagnosis related treatment/therapy goals and - Due to the physical condition of the patient, the complexity and sophistication of the therapy and the therapeutic modalities used; the judgment, knowledge, and skills of a qualified PM&R PT or medical massage therapy provider are required. A qualified provider is one who is licensed where required and performs within the scope of licensure and - PT and/or medical massage therapy services provide specific, effective, and reasonable treatment for the member's diagnosis and physical condition consistent with a detailed plan of care. <p>PM&R PT and/or medical massage therapy services must be described using standard and generally accepted medical/physical/massage therapy/rehabilitation terminology. The terminology should include objective measurements and standardized tests for strength, motion, functional levels and pain. The plan should include training for selfmanagement for the condition(s) under treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Services provided that are not part of a therapy plan of care, or are provided by unqualified staff are not covered. 	
<p>https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201608010000/832.112.31.pdf</p>		<p>Die Kosten folgender Leistungen werden übernommen, wenn sie auf ärztliche Anordnung hin von Physiotherapeuten und Physiotherapeutinnen im Sinne der Artikel 46 und 47 KVV oder von Organisationen im Sinne von Artikel 52 a KVV und im Rahmen der Behandlung von Krankheiten des muskuloskeletalen oder neurologischen Systems oder der Systeme der inneren Organe und Gefässe, soweit diese der Physiotherapie zugänglich sind, erbracht werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Massnahmen der physiotherapeutischen Untersuchung und der Abklärung; b. Massnahmen der Behandlung, Beratung und Instruktion: <ol style="list-style-type: none"> 1. aktive und passive Bewegungstherapie, 2. manuelle Therapie, 3. detonisierende Physiotherapie, 	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>4. Atemphysiotherapie (inkl. Aerosolinhalationen), 5. medizinische Trainingstherapie, 6. lymphologische Physiotherapie, 7. Bewegungstherapie im Wasser, 8. Physiotherapie auf dem Pferd bei multipler Sklerose, 9. Herz-Kreislauf-Physiotherapie, 10. Beckenboden</p> <p>c. Physikalische Massnahmen: 1. Wärme- und Kältetherapie, 2. Elektrotherapie, 3. Lichttherapie (Ultraviolett, Infrarot, Rotlicht) 4. Ultraschall, 5. Hydrotherapie, 6. Muskel- und Bindegewebsmassage.</p> <p>1bis Massnahmen nach Absatz 1 Buchstaben b Ziffern 1, 3–5, 7 und 9 können in Einzel- oder Gruppentherapie durchgeführt werden.</p> <p>1ter Die medizinische Trainingstherapie beginnt mit einer Einführung in das Training an Geräten und ist maximal drei Monate nach der Einführung abgeschlossen. Der medizinischen Trainingstherapie geht eine physiotherapeutische Einzelbehandlung voran.</p> <p>2 Die Versicherung übernimmt je ärztliche Anordnung die Kosten von höchstens neun Sitzungen, wobei die erste Behandlung innert fünf Wochen seit der ärztlichen Anordnung durchgeführt werden muss.</p> <p>3 Für die Übernahme von weiteren Sitzungen ist eine neue ärztliche Anordnung erforderlich.</p> <p>4 Soll die Physiotherapie nach einer Behandlung, die 36 Sitzungen entspricht, zu Lasten der Versicherung fortgesetzt werden, so hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin dem Vertrauensarzt oder der Vertrauensärztin zu berichten und einen begründeten Vorschlag über die Fortsetzung der Therapie zu unterbreiten. Der Vertrauensarzt oder die Vertrauensärztin prüft den Vorschlag und beantragt, ob, in welchem Umfang und für welche Zeitdauer bis zum nächsten Bericht die Physio-therapie zu Lasten der Versicherung fortgesetzt werden kann.</p> <p>5 Bei Versicherten, welche bis zum vollendeten 20. Altersjahr Anspruch auf Leistungen nach Artikel 13 des Bundesgesetzes vom 19. Juni 1959 über die Invaliden-versicherung haben, richtet sich die Kostenübernahme für die Fortsetzung einer bereits begonnenen Physiotherapie nach dem vollendeten 20. Altersjahr nach Absatz 4</p>	

Bijlage 3: Systematische review Panaxea

Systematic review of supervised physical exercise therapy for patients with ankylosing spondylitis

22.11.2016

Prepared by:

Dr. Janne Mewes
Drs. Piet de Bekker
Dr. Daniël Bossen
Dr. Lotte Steuten

Reviewed by:

Dr. Yvonne van Eijk-Hustings
Dr. Myrthe van Vilsteren
Prof.dr. Bert Vrijhoef



zorg  advies

Table of contents

- 1 Introduction..... 4**
- 1.1 Background and motivation 4
- 1.2 Research question 4
- 2 Methods..... 5**
- 2.1 PICOT..... 5
- 2.2 Search methods 6
- 2.3 Data collection 7
- 2.4 Analyses 7
- 2.5 Expert input 9
- 3 Results..... 10**
- 3.1 Study inclusion..... 10
- 3.2 Description of studies 11
- 3.3 Risk of bias in included studies 13
- 3.4 Results of meta-analyses / effects on crucial outcome measures 14
- 3.5 Effects on important outcome measures 18
- 4 Discussion and conclusion..... 20**
- 4.1 Summary of findings 20
- 4.2 Methodological limitations..... 21
- 4.3 Generalisability of results 22
- 4.4 Comparability of findings to previous studies and guidelines..... 22
- 4.5 Ongoing and future research..... 22
- 4.6 Conclusion..... 23
- References..... 24**
- Appendices..... 25**
- Appendix 1: Overview of excluded studies and reason for exclusion..... 25
- Appendix 2: Study design, funding, and in- and exclusion criteria 28
- Appendix 3: Intervention descriptions..... 30
- Appendix 4: Overview of outcome measures and results 35
- Appendix 5: Risk of bias judgement 42
- Appendix 6: Grading of crucial outcome measures 45
- Appendix 7: GRADE profile..... 46

Abbreviations

AS	Ankylosing spondylitis
ASDAS	AS Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index
HRQoL	Health-related quality of life
ITT	Intention to treat
RCT	Randomised controlled trial
ROM	Range of motion
ZI	Zorginstituut Nederland / Dutch Health Care Authority

1 Introduction

1.1 Background and motivation

Ankylosing spondylitis is characterized by inflammation of the joints, which causes pain and stiffness, and potentially culminates in permanent joint damage over time. These symptoms cause patients with ankylosing spondylitis to experience difficulties with daily activities, such as a writing or turning on a water tap. Previous research shows that exercise, especially high intensity exercise, has beneficial effects on muscular strength and endurance without having an adverse effect on the disease itself.

The Dutch Minister of Health, in early 2016, asked ZIN to re-issue an opinion on the possibilities for substitution of care in physical and exercise therapy. To objectively substantiate an opinion, ZIN commissioned a (renewed) systematic review, building on the 2008 Cochrane review by Dagninfrud et al., the results of which are presented in this report.

1.2 Research question

The research question that this report aims to answer is “Is exercise therapy under the supervision of a physical therapist or exercise therapist effective in patients with ankylosing spondylitis compared to usual care?”

2 Methods

The research question will be answered by conducting a systematic literature review including meta-analysis and subgroup analyses.

2.1 PICOT

The research question “Is exercise therapy under the supervision of a physical therapist or exercise therapist effective in patients with ankylosing spondylitis compared to usual care?” is operationalised as outlined in table 1 below. The PICOT-scheme builds to some extent on the Cochrane review by Dagfinrud et al. (2008). Deviations from this are detailed below.

Table 1: PICOT scheme

	Criteria	Additional information
Patients	Patients with ankylosing spondylitis (diagnosis according to ASAS/New York criteria) 18 years or older	Also included were studies that used the criteria of the European Spondyloarthropathy group or the Amor criteria (Amor, 1990).
Intervention	Supervised physical exercise therapy, aiming at improving and/or maintaining muscle strength, aerobic capacity, mobility, balance, the performance of daily activities, and quality of life. At least two sessions need to be supervised. Interventions consisting of several different modalities (exercise, education, motivational therapy, coping strategies) were included when active exercise was the main focus. Interventions directed exclusively on the hands were also included.	Excluded were the following forms of interventions: inpatient rehabilitation, balneotherapy, passive stretching, Pilates, Tai Chi, McKenzie training, yoga, kinetic exercises, massage, and passive Range of Motion (ROM) exercise.
Comparator	Either no intervention, an intervention other than physical exercise, a waitlist control group, or home-based physical exercise with a maximum of one supervised session, or exercise advice.	The choice for a maximum of one session was made as home based exercise can include one supervised instruction session at the start of the program.
Outcome measures	Defined as “crucial” outcome measures are: Physical functioning and quality of life (mainly the physical functioning domains). Defined as “important” outcome measures are: Delay of surgery, reduction of medication, reduction in hospital admissions, compliance, safety, pain and disease activity (Richards and De Wit, 2012).	For crucial outcome measures, meta-analyses were conducted. Important outcome measures were described.
Timing	End of active treatment (short-term effect) Six months or more after treatment (sustained effect)	

The PICOT used in this report differs from the PICOT used in the Cochrane review (Dagfinrud et al., 2008) regarding the following aspects:

- The Cochrane review focused on exercise while this updated review focuses primarily on supervised exercise (thus aiming to demonstrate the added value of the physiotherapist);

- The Cochrane review included studies reporting on exercise interventions of at least six weeks in duration and at least two sessions per week. A minimum duration and weekly frequency was not required for inclusion in this updated review, as this would imply an a priori assumption that shorter programs are not effective;
- The Cochrane review only included studies with a pre-specified minimum intensity of the exercise therapy. This restriction was not made for this report, considering this would imply an a priori assumption that other exercise regimens are not effective.
- Pain is included as an important outcomes measure but not as a crucial outcome measure, at the request of the stakeholders involved in the update. The rationale for this is that pain is in fact controlled mostly with medication and pain reduction is not a primary goal of exercise therapy;
- Studies published before the year 2000 are excluded from this updated review. The reason is that experts agree that there has been an important change around the year 2000 in the treatment options with new medications that effectively induce disease remission, i.e. absence of or suppressed disease activity. Treatment outcomes for patients with AS were substantially different from current clinical practice as a result of the introduction of DMARDS and biologicals (Medisch Contact, 2016). As these medications effectively induce disease remission, i.e. absence of or suppressed disease activity, it is possible that exercise and physical therapy now has a different place in the treatment process. Therefore, studies published pre-2000 are not comparable to studies conducted post-2000.

2.1.1 In and-exclusion criteria

The in- and exclusion are based on the PICOT and described in Table 1.

Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-experimental studies published In English, German or Dutch language from the year 2000 onwards that fulfilled the PICOT were included in the systematic review. Studies reporting on post-treatment effects, but not on six month follow-up after the intervention were included. For the meta-analysis, only RCTs were included.

Studies published in languages other than English, Dutch, or German were excluded. Conference abstracts were excluded. Studies reporting on inpatient rehabilitation, balneotherapy, passive stretching, Pilates, Tai Chi, McKenzie training, yoga, kinetic exercises, massage, and passive Range of Motion (ROM) exercises were excluded. Studies that compared two forms of supervised exercise were excluded if the supervision in the controlgroup entailed more then 1 session. Vice versa, studies comparing an intervention with less then two supervised sessions were also excluded. A detailed overview of in- and exclusion criteria is given in Appendix 2.

2.2 Search methods

The search period ranged from the January 2000 to September 2016. The databases searched were Medline, Web of Science, PEDro, CINAHL, and CENTRAL. The search terms used were: Ankylosing spondylitis [MeSH] AND (Exercise therapy OR exercis* OR Motion therap* OR “physical education and training” [MeSH] OR training OR gymnast* OR physical fitness OR hydrotherapy* OR kinesiotherapy OR water therap* OR physical therapy OR rehabilitation) AND (Randomised controlled trial* OR controlled clinical trial OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR clinical trial*).

Reference lists of previously published reviews were hand searched for eligible studies. Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-experimental studies were included in the systematic review. A meta-analysis was performed on the RCTs only. Studies published in languages other than English, Dutch, or German were excluded.

2.3 Data collection

The titles and abstracts of the identified studies were screened by two authors (JM and LS). In case of disagreement, the study was referred to a third author (PdB). The studies that were included based on title and abstract were screened on their full text. In addition, the studies included in the Cochrane review by Dagfinrud (2008) were re-assessed against the updated review's inclusion criteria. For all full-text articles that were excluded, the reason for exclusion was recorded.

The following data was extracted from the included studies and presented in tables: number of participants, average participants' age, % of male participants, and disease duration in both the intervention and control group; type of exercise, duration, groups; supervision by whom and how often; a detailed intervention description; a description of additional interventions (if applicable); type of intervention and duration in the control group; supervision by whom and how often in the control group (if applicable); detailed description of the comparator intervention (if applicable); study design; funding; in- and exclusion criteria; moment of measurement; outcome measures and measurement instrument; results of the outcome measures that were defined as "crucial" or "important". The data extraction was done by one researcher and verified by another.

2.4 Analyses

All studies were evaluated on their risk of bias using the Cochrane Risk of Bias guidance (Higgins, 2011). Meta-analyses were conducted on the outcome measures determined as crucial. The certainty of evidence per outcome measure was assessed using the GRADE guidelines (GRADE, 2016). The results of the outcome measures determined as important were presented descriptively.

2.4.1 Risk of bias

The risk of bias tool of the Cochrane collaboration was used to assess the quality of the included studies (Higgins, 2011). With this tool seven methodological aspects are judged as "high risk of bias", "low risk of bias", or "unclear risk of bias". The risk of bias assessment did not function as an exclusion criterion. In order to ensure consistency in the risk of bias-assessment between the previous Cochrane review and this update, we re-assessed the risk of bias of studies that were also included in the Cochrane review.

2.4.2 Meta-analysis

The meta-analysis was performed on the included RCTs and considered the outcome measures determined as crucial, i.e. physical functioning and quality of life. We pooled outcome measures that were reported by ≥ 2 studies. If applicable, outcomes directly post-treatment and outcomes 6 months after that were meta-analysed separately to identify the extent to which an immediate post-treatment effect sustained.

The analyses were conducted in Review Manager version 5.3 (2014). Random effects models were used as this is the recommended approach considering the expected heterogeneity in outcomes due to the substantial differences in the intervention and to a lesser extent in the control groups and patient populations.

When studies report the results as medians and the range or the 25th and 75th percentiles, these were converted to means and standard deviations using the approach by Wan et al. (2014). Mean differences were used when all studies that were pooled used the same measurement scale (which was the case for physical functioning measured with the BASFI), or when the results of only one study were presented. In case the measurement scales for an outcome measure varied across studies, the standardised mean difference was used. This is calculated by dividing the mean outcome between groups by the standard deviation of outcome among participants (The Cochrane Collaboration, 2011).

If studies had more than one intervention group, the one that was most similar to physical exercise therapy in the Netherlands was chosen (e.g. fully supervised, conducted on land instead of in water, with two sessions per week). The results were presented as forest plots.

Table 2: Criteria for downgrading the strength of evidence

Criteria that downgrade the strength of evidence	
Methodological limitations in the study design (-1) for methodological shortcomings (-2) for very serious shortcomings	Limited or insufficient certainty regarding blinding of allocation, patients, providers or outcome assessor; Drop out >20% and/or selective drop-out in one of the study arms; No ITT; Selective reporting
Inconsistency (-1) for important inconsistency (-2) for very important consistency	Confidence intervals overlap; Large differences in the found effect (statistical heterogeneity) indicate differences in the treatment effect; Heterogeneity of >40% and p-value of CHI^2 without an explanation reduces the quality of the evidence. Clinical heterogeneity can be caused by differences in the interventions, patients, or outcome measures.
Indirect evidence (-1) for strong uncertainty (-2) for very strong uncertainty regarding directness of evidence	Effect size based on indirect treatment comparison; Patient population, intervention, usual care, care provider, or outcome measures used differ from those to which the recommendation applies
Imprecision (-1) for strong imprecision (-2) for very strong imprecision	The study is underpowered for the outcome measure considered; In the absence of agreed Minimal Important Differences (MIDs) for the crucial outcome measures, effect size is judged qualitatively using expert input. Larger studies in general have smaller confidence intervals. The smaller the CI, the more the results represent the “true” effect; The size of the CI is evaluated on the benefit and potential harm of the intervention.
Publication bias (-1) for a strong chance of publication bias (-2) for a very strong chance on publication bias	Visual inspection suggests publication bias; Majority of studies funded by industry

Following from this, four categories for strength of evidence of crucial outcomes are distinguished, see Table 3.

Table 3: Strength of evidence (GRADE, 2016)

Strength category	Justification
High	Unlikely that further research reduces uncertainty surrounding the effect size estimation
Moderate	Further research will probably improve the certainty of the effect size estimation
Low	Further research will most likely improve the certainty of the effect size estimation
Very low	Every effect size estimation is uncertain

2.5 Expert input

Four experts in AS treatment and research (Dr. Van Eijk-Hustings, Dr. Van Vilsteren), physical therapy (Dr. Bossen) and health services research (Prof. dr. Vrijhoef) reviewed the methods and results of this systematic review and provided input to the interpretation of findings, their implications for current practice and guidelines as well as methodological considerations.

3 Results

3.1 Study inclusion

A total of 470 articles were identified in the databases; 109 in Medline, 226 in Web of Science, 34 in PEDro, 11 in CINAHL, and 90 in CENTRAL. These included 57 duplicates, which lead to a total number of 413 unique articles.

Based on the screening of title and abstract, 380 references were excluded. The most common reasons for exclusion were that the articles did not evaluate a physical exercise intervention (143 articles), were not randomised or quasi-randomised studies (100 articles) or were duplicates (75 articles) that used different spellings and were therefor not excluded automatically before.

Of the remaining 33 articles, the full text versions were obtained. Of these, 26 were excluded. The main reasons for exclusion here were that the intervention does not fulfil the PICOT-criteria for supervised physical exercise therapy, that the article compared two types of either home-based or supervised physical exercise therapy, and that the reference was a conference abstract of which the full text version could not be obtained.

The overview of the excluded studies and reason for exclusion is given in appendix 1. One additional article (Analay, 2003) was identified from hand searching the reference lists of the 11 systematic reviews that were identified. In the final analysis, 8 studies were included. Of these, 3 were non-randomised controlled clinical trials, leaving 5 studies for the meta-analysis. Figure 1 shows the flow chart of study inclusion.

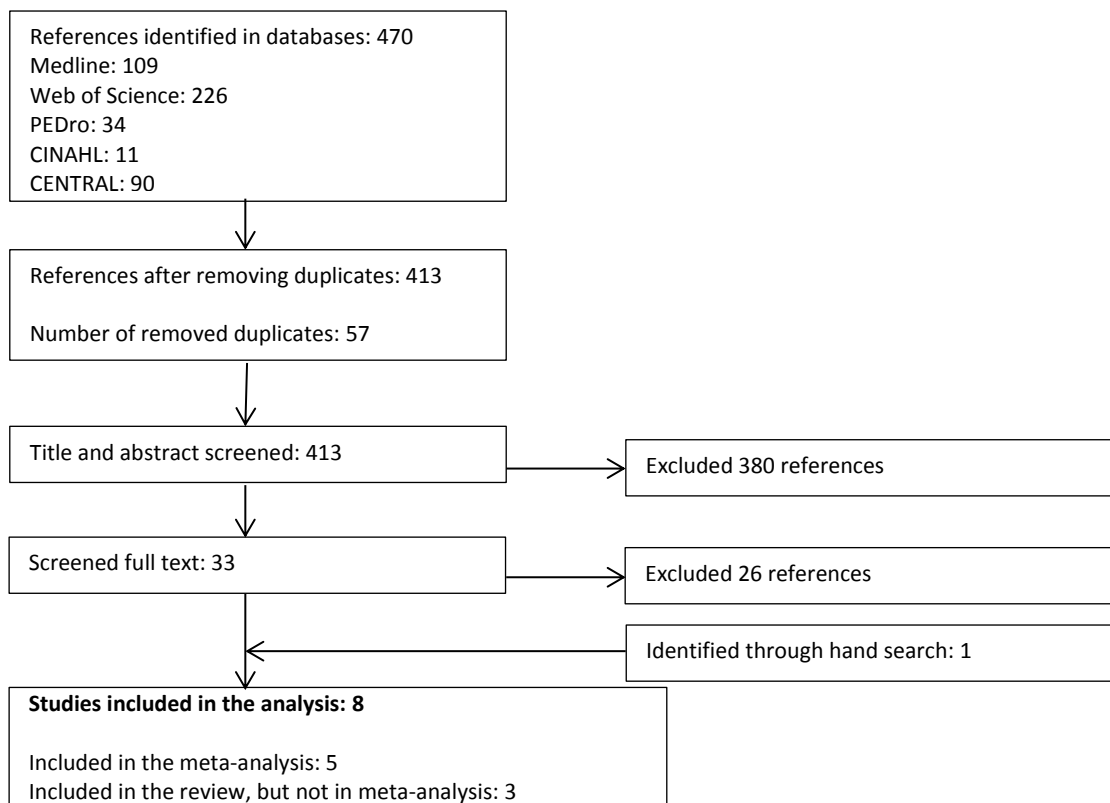


Figure 1: Flow chart of study inclusion

Of the thirteen studies included in the Cochrane review by Dagfinrud (2008), one (Analay, 2003) was included in this review. Table 4 presents the reasons for exclusion.

Table 4: In- and exclusion of the articles included in the Cochrane review by Dagfinrud (2008)

Study	Fulfills inclusion criteria	Reason for exclusion
Altan et al., 2006	No	The intervention is balneotherapy
Analay et al., 2003	Yes	
Codish et al., 2005	No	The intervention is balneotherapy
De las Penas et al., 2006	No	Both groups receive supervised exercise
De las Penas et al., 2005	No	Both groups receive supervised exercise
De las Penas et al., 2005	No	Article is in Spanish.
Helliwell et al., 1996	No	Older than 2000; Hospital-based, inpatient treatment
Hidding et al., 1993	No	Older than 2000
Ince et al., 2006	No	No „crucial“ or “important” outcome measures were used.
Kraag et al., 1990	No	Older than 2000
Lim et al., 2005	Yes	Presentation of data (i.e. figures only) insufficient for analysis
Sweeney et al., 2002	No	Home-based vs no exercise
Van Tubergen et al., 2001	No	Compares two types of supervised exercised

3.2 Description of studies

3.2.1 Participants

Five studies included patients diagnosed according to the modified New York criteria, three used either the criteria of the European Spondyloarthritis group (Garcia 2015), the Assessment of SpA International Society classification criteria (Sveaas 2014) or the Amor criteria (Analay, 2003). See appendix 2 for the detailed in- and exclusion criteria.

The intervention group size ranged from 13 to 23 participants and the control groups from 15 to 22. In all but two studies, the average age of participants was between 43 to 50 years. The studies of Taspinar (2015) and Analay (2003) included a relatively young population with an average age of circa 35 years. In most studies, the majority of participants were male, with the exceptions of 20% males in the control group of Sveaas (2014) and 18.3% in the control group of Masiero (2011). For all but two studies disease duration, this was between 7 and 10 years, with the exceptions of Karapolat (2008) with 19.3 years and Sveaas (2014) with 19.2 and 24.9 years. Analay (2003) did not report duration of disease. Medications used (described in two studies) consist of NSAIDs, DMARDs and biologicals, which is in line with treatment guidelines. While scarcely described, medication use was not an exclusion criterion, except for the study of Analay (2003) which excluded patients on “disease-modifying medications” (not further specified). For all other studies there is no reason to believe that study participants received no or very different medications than would be expected in current practice. See Table 5 for all patient characteristics.

Table 5: Characteristics of included participants.

Study	Intervention group			Characteristics	Control			Characteristics
	N	Age (years)	% male		N	Age (years)	% male	
Analay, 2003	23	37.6 (SD 11.3)	87%	Disease duration: not specified No disease-modifying medication	22	34.3 (SD 7.9)	82%	Disease duration: not specified No disease-modifying medication
Demontis, 2016	20	49.3 (SD 11.33)	75%	Disease duration: 9.10 (SD 7.51) years	22	45 (SD 8.3)	77.3%	Disease duration: 8.12 (SD 4.5) years
Garcia, 2015	15	43.8 (SD 9.1)	Both groups: 53.33%	Disease duration: 6.7 (SD 3.4) years	15	50 (SD 13)	Both groups: 53.33%	Disease duration: 7.8 (SD 4.8) years
Karapolat, 2008	22	47.5 (SD 11.78)	68%	Disease duration: 19.3 (SD 11.7) years	16	46.6 (SD 14.8)	69%	Disease duration: 19.3 (SD 10.6) years
Masiero 2011 (education-behavioural training group not considered here)	20	Median (IQ-range): 47.5 (37.2-61.5)	75%	Disease duration (median, IQ range): 9.5 (4.0-14.0) years Infliximab/etanercept/asalimumab (n): 9/5/6	22	Median (IQ-range): 47.5 (40.7-52.5) years	18.2%	Disease duration (median, IQ range): 9.0 (3.2-13.7) years Infliximab/etanercept/asalimumab (n): 10/7/5
Masiero, 2014 (education-behavioural training group not considered here)	21	48.11 (SD 11.8)	80%	Disease duration since diagnosis: 9.11 (SD 6.9) years Length of treatment with anti-TNF drugs: 2.2 (SD 1.2) months Infliximab/etanecept/adalimumab (n): 10/5/6	21	45.15 (SD 103)	80.9%	Disease duration since diagnosis: 9.15 (SD 4.23) years Length of treatment with anti-TNF drugs: 2.1 (SD 1.3) months Infliximab/etanecept/adalimumab (n): 10/6/5
Sveaas, 2014	13	48.5 (SD 12.0)	50%*	Disease duration: 24.9 (SD 15.8) years	15	46.6 (SD 13.6)	20%*	Disease duration: 19.2 (SD 19.8) years
Taspinar, 2015	18	Both groups: 35.83 (SD 8.08)	Both groups: 57%	Disease duration, both groups: 7.16 (SD 2.49) years	19	Both groups: 35.83 (SD 8.08)	Both groups: 57%	Disease duration, both groups: 7.16 (SD 2.49) years

All values are means, unless stated otherwise.

*) Statistically significant difference in the baseline characteristics; IQ-range: interquartile range

3.2.2 Interventions

A variety of interventions was evaluated. These included: (intensive) exercise (n=3), rehabilitation therapy (n=1), rehabilitation and educational behavioural meetings (n=2), aquatic exercise and rehabilitation (n=1), and callisthenic exercise (n=1). Control groups received educational behavioural training (n=1), one exercise instruction session preceding home-based exercise (n=1), non-supervised home-based exercise (n=2), or no intervention (n=4).

The interventions' duration ranged from 6 to 12 weeks, typically with 2 to 3 sessions a week. Supervision was carried out by a physiotherapist¹ (n=5), a physical therapist² (n=1), a physiatrist

¹ Physiotherapists completed a four year full time degree, including 1000 hours of clinical placement in a hospital, primary care or community setting prior to qualification. They can assess, diagnose and treat conditions and illnesses that affect people of all ages and social groups (American Physical Therapy Association, 2015).

² Physical therapists obtained a 3-year part-time degree and are licensed health care professionals responsible for restoring and improving mobility of patients (American Physical Therapy Association, 2015).

(n=1), or this was unclear (n=1). The difference in type of care providers involved may be reflective of other differences in setting, for example the facility or type of exercise materials available (Van Eijk-Hustings, oral communication). Unfortunately, such characteristics are not further described in the papers. Detailed intervention descriptions can be found in Appendix 3.

3.2.3 Outcome measures

All studies had measurements at baseline and at the end of the intervention. One study reported on the sustainability of effect as defined in the PICOT, i.e. ≥ 6 months after end of treatment (Masiero, 2014). Three other studies reported follow-up measurements shorter than 6 months after end of treatment, i.e. at 6 weeks (Analay, 2003), at 17 weeks (Masiero, 2011), and at 24 weeks (Demontis, 2016).

The most common outcome measures were the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) (n=7), BASFI (n=8), the Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index (BASMI) (n=7), stabilometric analysis (n=4), fatigue (n=3), morning stiffness (n=4), health-related quality of life (n=2), cervical pain (n=2), lumbar pain (n=2), pain at rest (n=1) and pain at activity (n=1). See Appendix 4 for an overview of the outcome measure per study.

3.3 Risk of bias in included studies

The risk of bias per study is summarised in Figure 2 below and described in detail in Appendix 5. All studies included some form of bias in at least 2 and a maximum of 5 of the 7 categories. Three studies (Analay, 2003; Garcia, 2015; Taspinar, 2015) had one “unclear risk of bias”.

Selection bias: Five of the eight included studies (Analay, 2003; Garcia, 2015; Masiero, 2011; Sveaas, 2014; Taspinar, 2015) had a low risk of bias regarding the random sequence allocation criterion as they clearly stated the use of computer generated random sequences or sealed envelopes to perform the randomization. The other three studies (Demontis, 2016; Karapolat 2008; Masiero, 2014) were not randomized and therefore at high risk of bias.

Appropriate methods for allocation concealment were described in 2 studies (Masiero, 2011; Sveaas, 2014) and therefore assessed at low risk of bias. The three non-randomized studies were assessed as high risk and in three studies the description of allocation concealment was insufficient to establish the risk of bias on this criterion.

Performance bias: Given that it is inherently impossible to blind participants and personnel to a treatment allocation that concerns supervised active exercise versus usual care, none of the studies did and therefore all were judged to have risk for performance bias.

Detection bias: All studies except Analay (2003) had a high risk for detection bias as a result of no or limited blinding of the outcome assessor (which was often the patient filling out self-reports).

Attrition bias: Three studies (Demontis, 2016; Masiero, 2011; Masiero, 2014) had a low risk of attrition bias as their drop-out rates were low (<20%) and intention-to-treat analyses were

performed. The other five studies did not perform intention-to-treat analyses, had a drop-out rate of more than 20%, and/or differential drop-out rates in the intervention and control group.

Reporting bias: All studies reported on the pre-defined outcome measures and were therefore judged to have a low risk for reporting bias.

Other bias: In all but one study, no other bias was identified. Analay (2003) was judged to have a high risk for bias, as the methods used for the statistical analyses were not described.

Figure 2: Risk of bias summary

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Analay, 2003	+	?	-	+	-	+	-
Demontis, 2016	-	-	-	-	+	+	+
Garcia, 2015	+	?	-	-	-	+	+
Karapolat, 2008	-	-	-	-	-	+	+
Masiero, 2011	+	+	-	-	+	+	+
Masiero, 2014	-	-	-	-	+	+	+
Sveaas, 2014	+	+	-	-	-	+	+
Taspinar, 2015	+	?	-	-	-	+	+

3.4 Results of meta-analyses / effects on crucial outcome measures

One of the crucial outcome measures reported in the included articles functional limitation as measured with the BASFI could be included in the meta-analysis, as this was measured by multiple studies. Health-related quality of life (HRQoL) was reported in two studies, yet measured using either the SF-12 or the ASQoL and therefore reported separately.

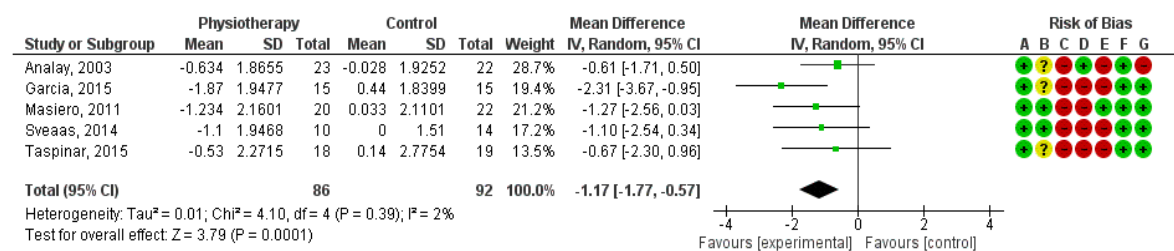
3.4.1 Physical functioning

Physical functioning was measured with the BASFI in all five studies eligible for the meta-analysis (Analay, 2003; Garcia, 2015; Masiero, 2011; Sveaas, 2014; and Taspinar, 2015). The BASFI is a set of 10 questions designed to determine the degree of functional limitation. It employs a numerical rating

scale (NRS) for each question. The mean of the ten scales gives the BASFI score; a value between 0 and 10, with higher scores being worse). The pooled results are depicted in Figure 4.

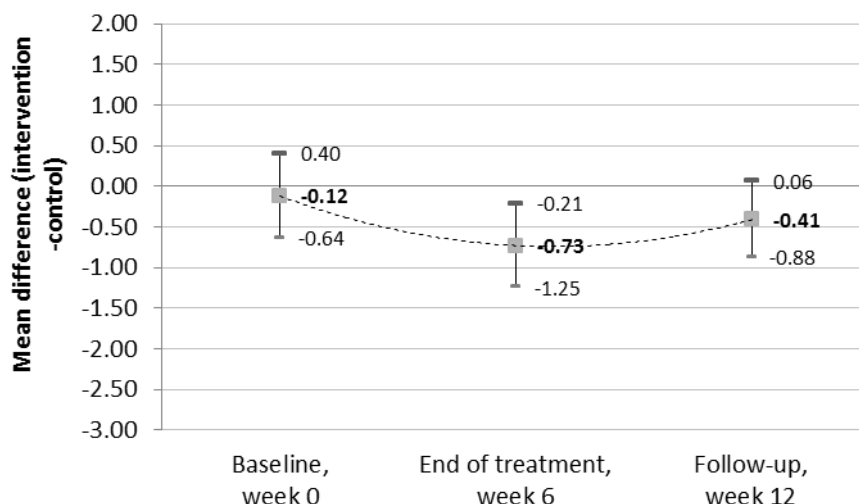
The total number of pooled participants was 86 in the intervention groups and 92 in the control groups. The mean difference of -1.17 (95% CI -1.77; -0.57) was statistically significant ($p=0.0001$). The confidence interval of the mean difference was relatively small and heterogeneity was low ($I^2=2\%$). This outcome measure was downgraded for shortcomings in study design, as most included studies did not perform ITT analyses and had dropout rates of more than 20%, and imprecision. The strength of evidence was assessed as low (Appendix 7).

Figure 4: Pooled effect on BASFI



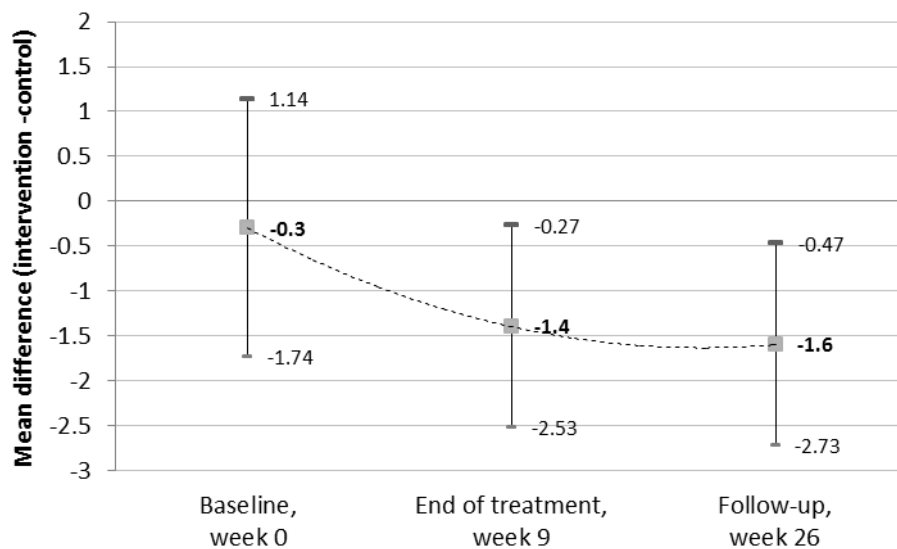
In addition, Analay (2003) reported on physical functioning at 12 weeks (which corresponds to six weeks after end of treatment) and report that the statistical significant improvement on the BASFI as observed directly after treatment at week six sustained within groups. The mean differences ($\pm 95\%$ CI) between groups over time that were calculated from the reported data are shown in Figure 5 and suggest that a favourable effect for the intervention group sustains during follow-up. Contrary to what is stated in the paper, this is not statistically significant at $\alpha=0.05$. This outcome measure was downgraded for shortcomings in study design and imprecision and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 7)

Figure 5: Mean difference in BASFI score between groups over time, Analay (2003)



Masiero (2011) reported on physical functioning at 26 weeks (which corresponds to 17 weeks after end of treatment). The mean differences ($\pm 95\%$ CI) between groups over time that were calculated from the reported data are shown in Figure 6 and shows that the favourable effect for the intervention group sustains during follow-up. This outcome measure was downgraded for shortcomings in study design and imprecision and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 7)

Figure 6: Mean difference in BASFI score between groups over time, Masiero (2011)



3.4.2 Health-related quality of life (HRQoL)

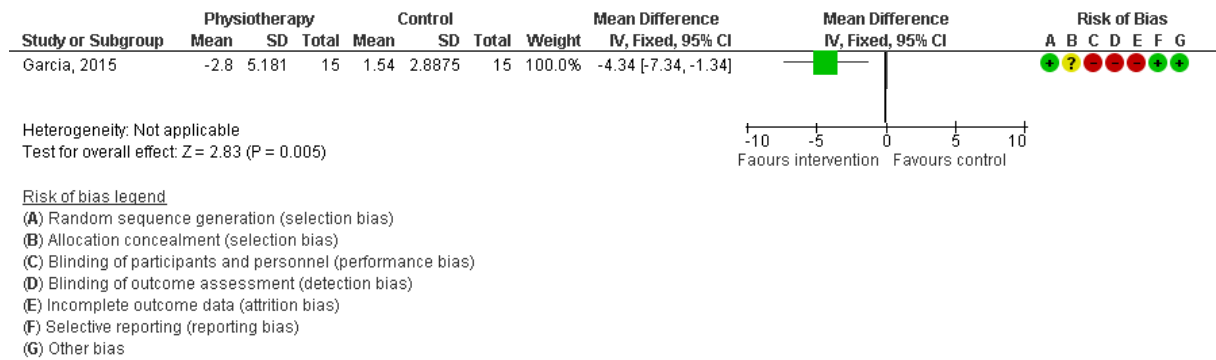
Health-related quality of life was measured by Garcia (2015) using the SF-12 (12 selected questions out of eight domains³ of which the scores are computed to a scale of 0 to 100; higher scores are better) and Taspinar (2015) using the ASQoL⁴ (18 items scored on a scale from 0 to 18 with higher scores being worse).

The mean difference on the SF-12 was -4.34 (95% CI -7.34; -1.34), favours the intervention group, and is statistically significant ($P=0.005$), see Figure 7. This outcome measure was downgraded for shortcomings in study design and imprecision and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 7)

³ As a short version of the SF-36, the SF-12 includes 1-2 items from each of the eight SF-36 domains: physical functioning, role limitations due to physical health problems, bodily pain, general health, vitality (energy/fatigue), social functioning, role limitations due to emotional problems, and mental health.

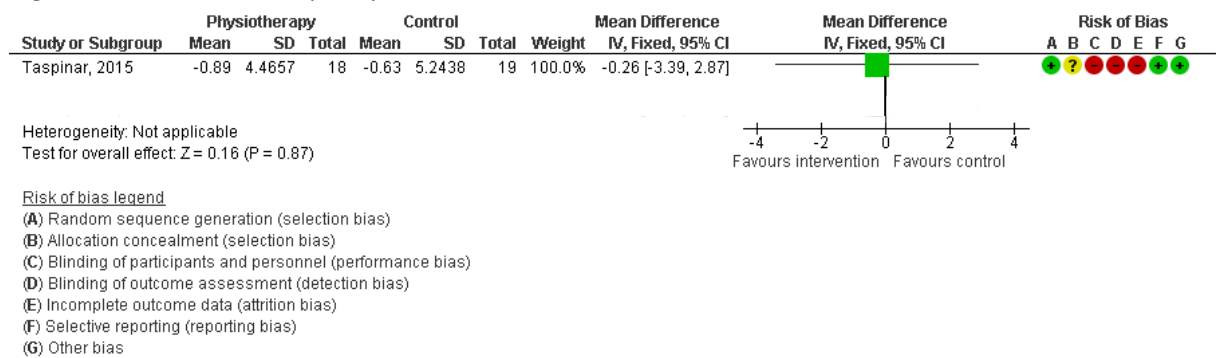
⁴ ASQoL consists of 18 statements that are given a score of "1" where the item is affirmed, indicating adverse QoL, or "0" when it is not. All item scores are summed to give a total score or index. Scores can range from 0 (good QoL) to 18 (poor QoL)

Figure 7: Health-related quality of life measured with SF-12, end of treatment



The mean difference on the ASQoL was -0.26 (95% CI -3.39; 2.87), also favours the intervention group, but is not statistically significant (P=0.87), see Figure 8. This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision (Appendix 6) and the strength of evidence was assessed as very low (Appendix 7).

Figure 8: Health-related quality of life measured with ASQoL, end of treatment



3.4.3 Crucial outcome measures reported in quasi experimental studies

Three non-randomised studies (Masiero, 2014 [n=42]; Demontis, 2016 [n=42]; Karapolat, 2008 [n=38]) reported BASFI scores at baseline and directly post-treatment. Demontis (2016) and Karapolat (2008) did not find statistical significant differences within or between groups on this measure. Masiero (2014) found a significant difference favouring the supervised exercise intervention over the control group directly post-treatment with a score of 2.1 in the intervention group and 3.0 in the control group (p=0.01). This statistical significant effect sustained until the 12-month follow-up measurement, albeit with a smaller effect size of 2.2 in the intervention group versus 2.4 in control group (p=0.050). Demontis (2016) also reported follow-up data at 30 weeks (which is 24 weeks after end of treatment) but did not find a statistical significant difference.

3.5 Effects on important outcome measures

Important outcome measures reported include the BASDAI, BASMI, cervical pain, lumbar pain, pain at rest, pain at activity, the AS Disease Activity Score (ASDAS), morning stiffness, and safety.

3.5.1 Disease Activity

Disease activity measured with the BASDAI instrument was reported by seven studies, of which four are RCTs. The BASDAI consists of six questions pertaining to the five major symptoms of AS: Fatigue; Spinal pain; Joint pain / swelling; Areas of localized tenderness; Morning stiffness. For each question a numerical rating scale is used. To give each symptom equal weighting, the mean of the two scores relating to morning stiffness is taken. The resulting 0 to 50 score is divided by 5 to give a final 0 – 10 BASDAI score. A lower score on the BASDAI indicates a better health status.

Among the randomised studies, Masiero (2011) found a significant between-group difference at post-treatment of the intervention vs. control group (2.4 vs. 2.7, $p=0.05$) and at follow-up (2.4 vs. 3.0, $p=0.05$). Sveaas (2014) found a significant between-group difference at post-treatment with a mean difference of -2.0 ($p=0.02$). Garcia (2015) found a statistically significant within-group difference for the intervention group at post-treatment (5.88 at baseline vs. 2.81 at post-treatment, $p=0.008$). Taspinar (2015) did not find significant improvements in any group.

In the non-randomised studies, Demontis (2016) found a significant ($p<0.05$) within-group difference at post-treatment (median change 2.5) and at follow-up (median change 2.4) for the intervention group, but not for the educational group. Masiero (2014) found significant between-group difference at post-treatment (2.7 vs. 3.0, $p=0.035$) and at 12-months follow-up (2.2 vs. 3.2, $p=0.012$). Karapolat (2008) found statistically significant improvement in both the supervised and the non-supervised exercise group at the post-treatment measurement (intervention group: 3.30 vs. 2.41, $p<0.05$; home-based group: 3.03 vs 1.99, $p<0.05$).

Sveaas (2014) measured disease activity using the ASDAS. The ASDAS consists of a measure of C-reactive protein and four patient-reported items, including back pain, duration of morning stiffness, peripheral pain/swelling, and patient global assessment of disease activity, each scored on a 10cm VAS or 0-10 numerical rating scale). Higher scores indicate higher disease activity. The mean between-group difference of -0.7 at post-treatment was not statistically significant ($p=0.07$).

3.5.2 Metrology index

Metrology index is measured with the BASMI instrument in six studies of which three are RCTs. The BASMI consists of five simple clinical measurements including 1) Tragus to wall distance; 2) Lumbar side flexion; 3) Modified Schober's; 4) Cervical rotation; 5) Intermalleolar distance. The higher the BASMI score the more severe the patient's limitation of movement due to their AS.

In the randomised studies, Taspinar (2015) found a significant improvement in the supervised exercise group at post-treatment (2.38 at baseline vs. 1.83 at post-treatment, $p=0.008$), as did Masiero (2011), reporting a statistically significant median between-group difference at post-treatment (3.7 vs. 3.7, $p=0.021$) and at follow-up (3.1 vs 4.3, $p=0.000$). The median between-group difference of -0.3 at post-treatment reported in Sveaas (2014) was not statistically significant.

In the non-randomised studies, Demontis (2016) found a significant within-group change at post-treatment for the intervention group (median 3.7 vs. 4.3 at baseline, $p < 0.05$) and at follow-up (median 3.1 vs. 4.3 at baseline, $p < 0.001$), but not for the control group. Karapolat (2008) reported statistically significant improvements in both groups (intervention group: 4.77 vs. 4.18, $p < 0.05$; non-supervised group: 3.06 vs. 2.94, $p < 0.05$). Masiero (2014,) reported a statistical significant between-group difference in the medians directly post-treatment (3.7 in rehabilitation group 3.7 vs. 3.9 in the control group ($p = 0.001$), which was maintained at 12- months follow-up (3.8 in rehabilitation vs. 4.10 in control group, $p = 0.010$).

3.5.3 Cervical pain

Cervical pain measured by a visual analogue scale of 0-100 was reported in the two studies by Masiero (2011 and 2014). Masiero (2011) found a significant between-group difference at post-treatment (median in intervention group 11.0 vs. 22.0 in control group, $p = 0.050$). At the 6-month follow-up measurement this effect was not statistically significant anymore (median in intervention group 18.1 vs. 20.6 in control group, $p = 0.080$). Similarly, Masiero (2014) found a statistical significant effect post-treatment (median in intervention group 17.6 vs. 32.1 in control group, $p = 0.021$), but not at follow-up.

3.5.4 Lumbar pain

The two Masiero-studies (2011 and 2014) reported lumbar pain on a visual analogue scale of 0-100. Masiero (2011) found a significant between-group difference at post-treatment (median in intervention group 17.5 vs. 30.0 in control group, $p = 0.026$). At the 6-month follow-up measurement this effect was not statistically significant anymore (median in intervention group 11.6 vs. 18.4 in control group, $p = 0.113$). The same was found in Masiero (2014) reporting a statistical significant effect favouring the intervention group post-treatment (median in intervention group 19.1 vs. 31.1 in control group, $p = 0.050$), but no statistical significant difference at follow-up.

3.5.5 Pain at rest and pain at activity

The study of Analay (2003) reported pain at rest and pain at activity, each on a visual analogue scale of 0-10. No statistical significant effect was found in the intervention or control groups post-treatment or at follow-up and also no statistical significant difference between groups was reported at any time (see Appendix 4).

3.5.6 Morning stiffness

The level of morning stiffness was reported by Demontis (2016), obtained as a sub-item from the BASDAI. No significant differences in any of the groups were found at post-treatment or follow-up. Analay (2003) reported on the duration of morning stiffness in minutes and found a statistical significant improvement in the intervention group directly post treatment (mean of 20.87 min (SD 32.34 min) versus 38.65 min (SD 60.32 min) at baseline). This effect remained statistically significant up to six weeks after end of treatment (mean of 24.04 min (SD 36.24 min). No statistical significant change in duration of morning stiffness was found in the control group of this study.

3.5.7 Safety

Sveaas (2014) reported that no difference was found in change in inflammatory markers between the groups and no adverse events happened in this study.

4 Discussion and conclusion

4.1 Summary of findings

This review found mixed results regarding the *crucial outcome measures* physical functioning and health-related quality of life on which supervised physical exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis was compared to usual care.

4.1.1 Physical functioning

Physical functioning as measured with the BASFI was reported in 5 RCTs, totalling 178 patients in the pooled analysis. The mean difference of -1.17 (95% CI -1.77; -0.57) post-treatment was statistically significant ($p=0.0001$) and had very low heterogeneity ($I^2=2\%$). The effect size however is small (circa 10%). This pooled outcome measure was downgraded for shortcomings in study design, as most included studies did not perform ITT analyses and had dropout rates of more than 20%, and imprecision. The strength of evidence was therefore assessed as low (Appendix 7).

The sustainability of effect on physical functioning was reported in two RCTs. One ($n=55$) provided follow-up data for 6 weeks after end of treatment, which suggested that the favourable effect for the intervention group sustained over time, although our calculations show that this was not statistically significant at $\alpha=0.05$. The other ($n=42$) provided follow-up data for 17 weeks after end of treatment and found that the favourable effect for the intervention group sustained during follow-up. The evidence base for the follow-up data is downgraded for shortcomings in study design and imprecision, and (as based on individual studies) assessed as very low.

The three quasi-experimental studies measuring physical functioning also showed mixed results. Two studies reported no statistical significant differences, while one study (Masiero, 2014) found significant within and between group improvements directly post-treatment that sustained over 12 months follow-up.

4.1.2 Health-related quality of life

Health related quality of life was reported in two studies, using the SF-12 and the ASQoL respectively. As the SF-12 is a generic and the ASQoL is a disease-specific instrument, these data were analysed separately. The mean difference on the SF-12 at post-treatment was -4.34 (95% CI -7.34; -1.34), favouring the intervention group and statistically significant ($p=0.005$). On the ASQoL, the mean difference of -0.26 (95% CI -3.39; 2.87) also favours the intervention group, but is not statistically significant ($p=0.87$). Both effect sizes at post-treatment are very small (<5%) and longer term follow-up data are not reported in RCTs. This outcome measure was downgraded for shortcomings in the study design and imprecision and the strength of evidence was assessed as very low.

4.1.3 Other important outcome measures

Results on the important outcome measures were more consistent than on the crucial measures. All but one study (Taspinar, 2015) found statistical significant improvements in the disease activity index favouring the supervised physical exercise intervention, directly post-treatment and up to 12 months follow-up.

The same picture occurred for the metrological index, with all studies except one (Sveaas, 2014) reporting statistical significant improvements favouring supervised exercise up to 12 months after treatment.

Regarding cervical and lumbar pain, the studies of Masiero (2011 and 2014) found statistical significant improvements between groups directly post-treatment. The randomised study of Masiero (2011) showed that this effect sustained up to 6 months, but the non-randomised study of Masiero (2014) did not find this effect to sustain until 12 months. Analay (2003) found no statistical significant effect in the intervention or control groups post-treatment or at 6 weeks follow-up and also no statistical significant difference between groups was reported at any time.

Regarding morning stiffness, a significant effect was reported on duration of morning stiffness in the intervention group of one RCT (Analay, 2003) directly post treatment and until 6 weeks after. No statistical significant effect in the level of morning stiffness was reported in the quasi-randomized study of Demontis (2016), either post-treatment or at 24 weeks follow-up.

The one study (Sveaas, 2014) reporting safety of high-intensity exercise in AS did not report any adverse events.

4.2 Methodological limitations

Regarding the methodological quality of the studies it should firstly be noted that in none of the studies participants or personnel were blinded and in only one study the outcome assessor was blinded. As this is inherent to interventions that require active participation of participants and therapists and are evaluated by means of patient-reported outcome measures (PROs), the evidence was not downgraded for this. Of larger concern, and the main reason for downgrading evidence, are the relatively high drop-outs rates in the majority of studies and the lack of intention-to-treat analyses. Also, missing data analyses were not described in most studies, generating a high risk for attribution bias. Finally, while the majority of studies were randomised, the allocation procedure and concealment methods were often poorly described.

It is of note that the exercise programs vary widely regarding type of exercise programme, duration of program, number of weekly sessions, intensity of training and what denotes a “physical therapist” internationally. Due to the small number of studies and many differences on these aspects, no subgroup analyses (beyond reporting individual study results) could be done.

Finally, publication bias cannot be ruled out as the number of studies in this review (n=8) is small and some studies have sample sizes that seem insufficient for statistical testing (circa 30 patients), especially when considering outcomes that are known to have fairly wide standard deviations such as health related quality of life. Indeed, most studies did not report power calculations, or were not powered at the crucial outcomes identified for this review.

4.3 Generalisability of results

The generalisability of this review's results to the Dutch health care setting is limited by the fact that the majority of studies were carried out in other countries and that supervision was performed by various professionals who, despite being called physical therapist or physiotherapist, may or may not be considered as such in the Netherlands. Furthermore, the large variation in exercise programs in terms of their content and intensity, coupled with the mixed results, warrants further caution when generalising the findings.

4.4 Comparability of findings to previous studies and guidelines

This review differs from previous reviews, most notably because it compared supervised active exercise therapy to usual care which could include either no intervention, an intervention other than physical exercise, a waitlist control group, or home-based physical exercise with a maximum of one supervised session. Previous studies compared active exercise to no exercise or to another form of (active) exercise. Results generally favoured exercise over no exercise (e.g. Dagfinrud, 2008) and supervised group exercise over individual home-based exercise. This review also finds favourable effects of supervised active exercise compared to usual care on physical functioning, disease activity, metrological index, but shows mixed results on HRQoL, pain and morning stiffness. Furthermore, it adds to the current evidence base that some of these effects, e.g. lower disease activity and better metrological index, are sustainable after the end of treatment. In some cases it also finds statistical significant effects on physical functioning, pain and morning stiffness to last over time.

The evidence base for these findings suffered from similar limitations as encountered in the previous review, i.e. limited number, quality and sample size of studies. Moreover, recent studies (i.e. after 2000) as targeted in this review are even scarcer than older ones, while their methodological quality remains low.

Nevertheless, the current guidelines recommend physiotherapy, which is typically supervised, although it is recognized that the strength of evidence underpinning these guidelines is relatively low (see guidelines analysis). The experts who reviewed this report agree that supervised physiotherapy remains an important component of care for patients with AS, notwithstanding the effectiveness of modern medical treatment. Current guidelines, however do not provide very explicit recommendations regarding the type, duration, and frequency of exercise (for details see separate guidelines analysis) or indeed for or against supervised active exercise. What this review adds to the current evidence base is that, while there is no indication of adverse effects of supervised exercise versus usual care, its added value is marginal at best and remains poorly studied.

4.5 Ongoing and future research

A number of ongoing studies have been identified of which one investigates different forms of active supervised exercise and includes similar outcome measures as this review (for details separate ongoing studies analysis). This study does not specifically compare supervised exercise vs (unsupervised) usual care.

All experts that reviewed this report suggested that future research should try to move beyond “exercise X vs. exercise Y” or “supervision vs. no supervision” dichotomies to fall in step with the rapid developments in healthcare practice and society, i.e. increasingly personalized and technology-supported interventions including e-health and telemonitoring. Their main concern with current studies is that these investigate a “one size fits all” type of approach. However, the amount and type of supervision that patients need may be much more personalized and variable over time than can be captured in fairly rigid intervention protocols that are tested in relatively small patient groups.

Herewith, a meaningful and sustainable effect of supervised exercise on the group level may not be signalled, also not in future studies unless these will allow for much larger sample sizes and longer follow-up. While the latter may sound as an obvious solution, funding for such studies is not prioritized by research funders and (contrary to pharmaceutical interventions) there is also no large industry behind exercise interventions that may sponsor research in this area. Therefore, different approaches such as pragmatic, adaptive trials that include more detailed characterization of patients (such as their self-efficacy or motivation, in addition to clinical health status) should be considered as a more efficient way to understand what types of exercise and supervision are effective for whom and when.

4.6 Conclusion

This review finds a small favourable effect of supervised active exercise compared to usual care on physical functioning, but shows mixed results on HRQoL. In addition, marginal improvements are found in disease activity, metrological index, while results on self-reported pain and morning stiffness vary between studies and measures used. This review adds to the current evidence base that some of the favourable effects, e.g. lower disease activity and better metrological index, were found sustainable beyond the end of treatment.

The evidence base for all the findings of this review is weak however, as very few studies were found to meet this review’s inclusion criteria, and the ones that did have serious methodological limitations. While the robustness of this conclusion to potentially different findings in new studies is limited, few ongoing or planned studies addressing this specific PICOT were found in the major clinical trial registries.

Experts agree that exercise, although poorly specified in current guidelines and with a limited evidence base for its effectiveness, is an important element of care for patients with AS. They suggest that future studies should investigate in more detail “what works for whom” in terms of type, frequency and intensity of (supervised) exercise, and for example consider the role of e-health and telemonitoring solutions to potentially substitute physiotherapy visits for some groups of patients.

References

- Amor B, Dougados M, Mijiyama M. (1990) Criteria of the classification of spondyloarthritis. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 57: 85-89.
- Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK (2008). Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002822.
- Demontis A, Trainito S, Del Felice A, Masiero S. (2016) Favorable effect of rehabilitation on balance in ankylosing spondylitis: a quasi-randomized controlled clinical trial. *Rheumatology International* 36(3):333-9.
- Garcia RF, Sanchez LDS, Rodriguez MDL, Granados GS. (2015) Effects of an exercise and relaxation aquatic program in patients with spondyloarthritis: A randomized trial. *Medicina Clinica* 145(9):380-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology* 64:1294-1302.
- GRADE (2016). GRADE Working Group. Available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed on September 29th 2016.
- Higgins, JPT (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928.
- Karapolat H, Akkoc Y, Sari I et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clinical Rheumatology* 27(6):695-700.
- Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, et al. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 38(7):1335-42.
- Masiero S, Poli P, Bonaldo L, et al. Supervised training and home-based rehabilitation in patients with stabilized ankylosing spondylitis on TNF inhibitor treatment: a controlled clinical trial with a 12-month follow-up. *Clinical Rehabilitation* 27;28(6):562-572.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Sveaas SH, Berg IJ, Provan, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PLoS One* 9(9):e108688.
- Taspinar O, Aydin T, Celebi A, et al. Psychological effects of calisthenic exercises on neuroinflammatory and rheumatic diseases. *Zeitschrift Fur Rheumatologie* 74(8):722-7.
- Wan X, Wang W, Liu J, Tjong T (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range, and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology* 14:135.

Appendices

Appendix 1: Overview of excluded studies and reason for exclusion

No.	Study	Reason for exclusion	Reference
1	Altan et al., 2015	Intervention is Pilates.	Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, Yurtkuran M. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology international</i> . 2012;32(7):2093-9.
2	Ayhan et al, 2011	Is an inpatient programme.	Ayhan F, Gecene M, Gunduz R, Borman P, Yorgancioglu R. Long-Term Effects of Comprehensive Inpatient Rehabilitation on Function and Disease Activity in Patients with Chronic Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. <i>Turkish Journal of Rheumatology</i> . 2011;26(2):135-44.
3	Aytekin et al., 2012	Is home-based only.	Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. <i>Clinical rheumatology</i> . 2012;31(1):91-7.
4	Cagliyan et al., 2007	Is ROM exercise, which is a passive type of physiotherapy	Cagliyan A, Kotevoglul N, Onal T, Tekkus B, Kuran B. Does group exercise program add anything more to patients with ankylosing spondylitis? <i>Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation</i> . 2007;20(2-3):79-85.
5	Dragoi et al., 2016	Compares two types of supervised exercise.	Dragoi RG, Amaricai E, Dragoi M, Popoviciu H, Avram C. Inspiratory muscle training improves aerobic capacity and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled study [with consumer summary]. <i>Clinical Rehabilitation</i> 2016 Apr;30(4):340-346. 2016.
6	Durmus et al., 2009	Compares two types of home-exercise.	Durmus D, Alayli G, Uzun O, Tander B, Canturk F, Bek Y, et al. Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis. <i>Joint, bone, spine : revue du rhumatisme</i> . 2009;76(2):150-5.
7	Figen et al., 2011	Duplicate, same article as Figen Ayhan 2011 (included).	Figen A, Gecene M, Gunduz R, Borman P, Yorgancioglu R. Long-term effects of comprehensive inpatient rehabilitation on function and disease activity in patients with chronic rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. <i>Turkish Journal of Rheumatology</i> 2011;26(2):135-144. 2011.
8	Gallinaro et a., 2013	Is a conference abstract.	Gallinaro AL, Saad CGS, Goldenstein-Schainberg C, Sampaio-Barros PD, Moraes JCB, Roschel H, et al. Beneficial effects of a simple stretching exercise program for patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. <i>Arthritis and rheumatism [Internet]</i> . 2013; 65:[S896-s7 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/705/CN-01011705/frame.html
9	Gunay et al., 2011	Is a conference abstract.	Gunay MO, Bal S, Bayram KB, Kocyitit H, Gurgan A. The impact of the exercise therapy on the quality of life and the respiratory functions in patients with ankylosing spondylitis, Ankilozan spondilitli hastalarda egzersiz tedavisinin solunum fonksiyonlarına ve yaflam kalitesine etkisi. [Turkish, English]. <i>Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi [Internet]</i> . 2011; 57:[323 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/990/CN-01027990/frame.html .
10	Halvorsen et	Is a conference	Halvorsen S, Hagen KB, Fongen C, Berg IJ, Provan SA, Ueland T, et al.

	al., 2013	abstract.	The efficacy of aerobic high-intensity interval training on disease activity in patients with ankylosing spondylitis: A proof of concept randomized controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> [Internet]. 2013; 72. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/530/CN-01011530/frame.html
11	Hsieh et al., 2014	Compares two types of home exercise.	Hsieh LF, Chuang CC, Tseng CS, Wei JC, Hsu WC, Lin YJ. Combined home exercise is more effective than range-of-motion home exercise in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. <i>BioMed research international</i> . 2014;2014:398190.
12	Jennings et al., 2013	Is a conference abstract.	Jennings F, Cardoso M, Cruz VG, Oliveira HA, Natour J. Aerobic training in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. <i>Annals of the Rheumatic Disease</i> [Internet]. 2013; 71. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/617/CN-01011617/frame.html
13	Jennings et al., 2015	Is not supervised.	Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC, Cruz VG, Natour J. Effects of aerobic training in patients with ankylosing spondylitis. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2015 Dec;42(12):2347-2353. 2015.
14	Jennings et al., 2012	Is a conference abstract.	Jennings F, Oliveira HA, Sousa MC, Cruz VG, Lira FS, Natour J. Benefits of aerobic training in patients with ankylosing spondylitis are not coupled by effects on cytokines: A randomized controlled trial. <i>Arthritis and rheumatism</i> [Internet]. 2012; 64:[S1124 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/228/CN-01008228/frame.html
15	Karapolat et al., 2009	Compares two types of home-based.	Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. <i>European journal of physical and rehabilitation medicine</i> . 2009;45(4):449-57.
16	Koo et al., 2013	Compares two types of home-based exercise.	Koo BS, So MW, Seo WJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. A randomized controlled trial of the efficacy of incentive spirometer exercise on pulmonary functions of patients with ankylosing spondylitis stabilized by tumor necrosis factor inhibitor therapy. <i>Annals of the Rheumatic Disease</i> [Internet]. 2013; 71. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/607/CN-01011607/frame.html
17	Lee et al., 2008	Intervention is tai chi.	Lee EN, Kim YH, Chung WT, Lee MS. Tai Chi for Disease Activity and Flexibility in Patients with Ankylosing Spondylitis A Controlled Clinical Trial. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> . 2008;5(4):457-62.
18	Masiero et al., 2015	Is a conference abstract.	Masiero S. A controlled clinical trial on balance parameters improvement after physical rehabilitation in ankylosing spondylitis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> [Internet]. 2015; 96(10):[e91 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/811/CN-01126811/frame.html .
19	Mesquita et al., 2014	Is only home-based.	Mesquita C, Lopes S, Moreira ME, Lopes P, Carneiro A, Silva D, et al. Effect of home exercise program in quality of life in patients with ankylosing spondylitis. <i>Annals of the Rheumatic Disease</i> [Internet]. 2014; 73. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/632/CN-01011632/frame.html

20	Niedermann, 2014	Both intervention and control group visit weekly stretching sessions supervised by the physiotherapist.	Niedermann K, Sidelnikov E, Muggli C, Dagfinrud H, Hermann M, Tamborrini G, et al. Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis care & research</i> . 2013;65(11):1844-52.
21	Rosu et al., 2014	Compares two types of supervised exercise.	Rosu MO, opa I, Chirieac R, Ancuta C. Effects of Pilates, McKenzie and Heckscher training on disease activity, spinal motility and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. <i>Rheumatology international</i> [Internet]. 2014; 34(3):[367-72 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/931/CN-00981931/frame.html
22	Rodriguez-Lozano et al., 2013	Intervention is not supervised.	Rodriguez-Lozano C, Juanola X, Cruz-Martinez J, Pena-Arrebola A, Mulero J, Gratacos J, et al. Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide randomized study. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> . 2013;31(5):739-48.
23	Rosu et al., 2015	Compares two types of supervised exercise.	Rosu OM, Ancuta C. McKenzie training in patients with early stages of ankylosing spondylitis: results of a 24-week controlled study. <i>European journal of physical and rehabilitation medicine</i> . 2015;51(3):261-8.
24	So et al., 2012 ⁵	Compares two types of home-based.	So MW, Heo HM, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Efficacy of incentive spirometer exercise on pulmonary functions of patients with ankylosing spondylitis stabilized by tumor necrosis factor inhibitor therapy. <i>The Journal of rheumatology</i> . 2012;39(9):1854-8.
25	Widberg et al., 2009	Is about passive stretching.	Widberg K, Karimi H, Hafstrom I. Self- and manual mobilization improves spine mobility in men with ankylosing spondylitis--a randomized study. <i>Clinical rehabilitation</i> . 2009;23(7):599-608.
26	Yigit et al., 2013	Is only about home-based exercise.	Yigit S, Sahin Z, Demir SE, Aytac DH. Home-based exercise therapy in ankylosing spondylitis: short-term prospective study in patients receiving tumor necrosis factor alpha inhibitors. <i>Rheumatology International</i> . 2013;33(1):71-7.

⁵ The articles of So (2012) and Koo (2013) report about the same study.

Appendix 2: Study design, funding, and in- and exclusion criteria

Study	Design	Funding	N	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Analay, 2003	RCT	Not stated	51	AS according to Amor criteria; 18-55 years; Able to participate in exercise groups.	Systemic organic involvement, Severe deformities or limited hip and knee joints motion preventing regular cycling, Treated with physiotherapy in last three months or practicing regular exercise or sport, Receiving disease-modifying drugs
Demontis, 2016	Quasi-RCT <i>Not included in meta-analysis</i>	Not stated	42	AS according to the modified New York criteria; 18-65 years; Taking infliximab, etanercept, or adalimumab for at least 9 months with a stable BASDAI Index for the last 6 months	Participating in other rehabilitation programmes during the last 6 months, Having complete spine ankyloses, Other conditions leading to physical disability, Changes to therapy during the study lead to exclusion.
Garcia, 2015	RCT	Not stated	30	Diagnosed with spondyloarthritis by a rheumatologist according to the criteria of the European Spondyloarthropathy group, To take only NSAIDs a month before and during the study period	Any severe cardiovascular disease
Karapolat, 2008	Non-randomised controlled study. <i>Not included in meta-analysis</i>	Not stated	38	AS according to the modified New York criteria; Age 18-75; Being an outpatient without complications; Able to understand the questionnaire and the content of the programme	Inability or unwillingness to participate in physiotherapy; Systemic organic involvement; Severe co-morbidity of heart, lung, liver, or kidneys; Having exercised regularly during the previous 6 months
Masiero 2011	RCT	Not stated	62	AS according to the modified New York criteria; On a standard dose for 9 months of infliximab (5 mg/kg every 6 weeks) or etanercept (25 mg twice/week) or adalimumab (40 mg every 2 weeks); Not requiring continuous intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Having a stable clinical picture (with a change of the BASDAI of no more than +/- 1/10 units in the last 3 months; Age 18-65; Not having severe disability that affects independence in activities of daily living; Not having any other osteoarticular disease	Complete ankylosing of the spine; Participation in rehabilitation treatment in the last 6 months; Failure to take part in the study; Variations in standard biological therapy regimens during the study
Masiero, 2014	Controlled clinical trial <i>Not included in meta-analysis</i>	Not stated	69	AS according to the modified New York criteria; Undergoing treatment with TNF inhibitors with a standard dose of infliximab (5 mg/kg every six weeks) or etanercept (25 mg	Participation in the Masiero, 2011-trial; Complete ankylosing of the spine; Participation in previous rehabilitation treatment in the last 3 months;

				twice/week) or adalimumab (40 mg every two weeks) for at least 9 months and did not take NSAIDs; Stable clinical picture, with a change of +/- 1/10 units in the BASDAI in the last 3 months; Age of 18-65; Without severe functional impairment affecting activities in daily life; Not having any other associated osteoarticular pathologies	Variations in the standard biological therapy during the study; Discontinuation of TNF-inhibitor therapy; Another medical condition that impaired function
Sveaas, 2014	RCT	Norwegian Foundation for Postgraduate Physiotherapist	28	Axial spondyloarthritis, including AS, according to the Assessment of SpA International Society (ASAS) classification criteria; 18-70 years, No change in TNF-inhibitor in the last 3 months, Moderate to high disease activity (Basdai of ≥ 3.5), Not having performed regular endurance or strength exercise of more than one hour per week during the last year.	Established CVD, Other co-morbidity involving reduced exercise capacity, Inability to participate in the weekly exercise sessions in Oslo, pregnancy
Taspinar, 2015	RCT		37	AS according to the modified New York criteria, AS functional classes of I-III, Age 20-65, Able to understand the content of the questionnaires and experimental schedules	Practising regular exercise during the last 6 months, A co-existent systemic disease, Having received anti-TNF treatment

Appendix 3: Intervention descriptions

Study	Intervention group			Control group			
	Type of exercise, duration, groups	Supervision: By whom, how often	Detailed description	Description of additional intervention	Type of intervention, duration	Supervision: By whom, how often	Detailed description
Analay, 2003	Intensive exercise program; Delivered to groups of 4–5 subjects Duration of six weeks 1-hour education at entry	Physiotherapist, 3x / week for 50min, for 6 weeks	Sessions included stretching, mobilization, strengthening exercises for lower, upper extremities and back muscles, aerobic exercises on a static bicycle, postural and respiratory exercises. Exercises were first performed without resistance, which was then increased according to individual tolerance. A static bicycle was used for aerobic exercises at every session. Duration of cycling at start of program was 15 min, and gradually increased to 30 min.	All patients had a 1-hour education program at entry, receiving information about SA and the purpose of physical exercises.	Home-based exercise, 6 weeks, 3 days a week, 50min a day 1-hour education session at entry	Patients were called by phone every week. All patients had a 1-hour education program at entry, receiving information about SA and the purpose of physical exercises.	Same exercise as intervention group, practised at home individually for 6 weeks (3 days a week)
Demontis, 2016	Rehabilitation therapy (supervised training and home-based rehabilitation) + educational-behavioural training; 2 weeks education, 6 weeks exercise, unclear how long home-exercise programme lasted, Nothing stated about groups	Physiotherapist, 2x/week for 2h, for 6 weeks Adherence to home exercise was monitored by researcher through regular follow-up calls.	<u>Session:</u> 10 min information on exercise, 15 min warm-up (respiratory exercise and cardiorespiratory fitness), 25 min main period (exercise to mobilise the back and limb / aerobic exercise with progressive duration / stretching exercise / strengthening of muscle chain of the spine, respiratory muscle, and lower limbs), 10 min cool-down (respiratory exercise, spine	Educational-behavioural training in the two weeks before the exercise started (for description see control group)	Educational-behavioural training alone, 2 sessions with two weeks brake in between	Physiotherapist, For two sessions	Consisted of group discussions, problem solving, and disease-specific lectures

			and limb stretching exercise)				
			After the exercise programme, patients received a leaflet with the daily home exercise programme, as well as a diary to record the sessions. Content of home exercise is not described.				
Garcia, 2015	Aquatic exercise plus relaxation, 8 weeks, Nothing stated about groups	?, 3x 50min / week for 8 weeks	Aquatic exercise programme in a heated pool of 27-30° <u>Session:</u> 10 min: Relaxation technique to learn when a muscle is tense or relaxed, 10 min: Breathing technique, 5 min: Active joint exercise, 15 min: Strength-resistance exercise for the hip muscles, increasing the load from 50 to 70% of maximum strength, 20 min: Aerobic exercise with 60-65% of the maximum heart rate	Relaxation, intervention is not described.	No intervention	N/a	N/a
Karapolat, 2008	Group-exercise programme, 6 weeks, Group-size not stated	Physiotherapist, 3x / week for 45min for 6 weeks.	Educational sessions and individual counselling by physiatrist at the start. Training on how to do the exercise by physiotherapist and provision of written instruction. <u>Session:</u> 10 min: Warm-up walk; 25 min: Flexion, extension, lateral flexion, and rotation exercise; resistance exercise with 2 sets of 10 repetitions per muscle group; flexibility exercises; and respiratory exercises; 10 min: Cool-down	None	Home-based exercise	None	Educational sessions and individual counselling by physiatrist at the start. Training on how to do the exercise by physiotherapist and provision of written instruction. Practising the same exercise as in intervention group at home, 3x / week for 6 weeks.

Masiero 2011	Educational-behavioural meetings + rehabilitation 8 weeks, Groups of 4-6	Physiotherapist 12 sessions, 2x / week for 1h A researcher called the participants 1x / month to check if they were doing the exercise and to motivate them.	Exercise training programme: 10 min: respiratory exercise; 15 min: exercises to mobilize the vertebrae and the limbs; 10 min: Balancing and proprioceptive exercises 15 min: Postural exercises and spinal and limb muscle stretching and strengthening People were encouraged to also conduct the exercises at home 3-4x / week. After every sessions patients received a home guide. At the start of each session, potential problems with the home programme were discussed. All sessions (exercise and educational programme) were recorded and distributed as DVD at the end of the programme.	2 educational behavioural meetings (see on the right)	Educational-behavioural programme only, Groups of 8-12	Not stated by whom, 3h sessions, every two weeks	The programme involved group discussions, problem solving, guided practice, and lectures. Topics: information about AS, mechanisms and control of pain and stress, importance of exercise training and strengthening and stretching exercise, identification of problems during daily life. Participants were encouraged to bring a partner or family member. A brochure with a home guide was distributed at the end.
					Control group, Noting stated	Noting stated	Noting stated
Masiero, 2014	Educational-behavioural meetings + rehabilitation 8 weeks, Groups of 6-8	Physiotherapist 12 sessions, 2x / week for 1h After 6 weeks, a researcher called the participants every three weeks until the 12-month follow-up measurement, in order to increase compliance.	Exercise training programme: Same as above in Masiero 2011	2 educational behavioural meetings (see on the right)	Educational-behavioural programme only. See above at Masiero, 2011 Control group		No exercise training or educational-behavioural sessions. Continuation of standard biological therapy.
Sveaas, 2014	Exercise programme, 12 weeks	Physical therapist, 2x / week for for 40-60min	Exercise programme, consisting of endurance training and strength exercise Patients were encouraged to exercise 3x / week for 40-60 minutes. 2x / week the		Control group	None	Patients were instructed not to start exercise during the intervention period.

			<p>exercise was conducted in a fitness centre under individual supervision of the physical therapist.</p> <p>Endurance training: High-intensity interval training on a treadmill for 40 min. 4 min walking/running at 90-95% of maximum heart rate followed by 4 min resting at 70%; repeated four times. The weekly individual sessions consisted of the same 40 min endurance training or of a long-distance training (at 70%). The physical therapist supervised an adequate progression of intensity during the exercise period.</p> <p>Strength training: 20 min with external load for the major muscle groups. These were individually adapted. Six exercises with 8-10 repetitions, 2-3 sets.</p>				
Taspinar, 2015	Supervised calisthenic exercise 8 weeks	Physiatrist, All sessions were supervised	<p>Every week calisthenic exercise for 3 days and relaxation exercise for 2 days.</p> <p><u>Calisthenic exercise:</u> The exercises focused on training the large muscle groups through aerobic and step routines, and were conducted rhythmically and in combination with breathing exercises. A sessions ends with 5 min rest.</p>	None	Home-based calisthenic exercises, 8 weeks	<p>Nu supervision.</p> <p>The participants were called every day to ask if they conducted the exercise. Not stated who called and what the content of the call is.</p>	Patients followed the same programme, but at home

1h-session:
15 min: Warm-up,
20 min: intensive training,
10 min: Cooling down,
15 min: Relaxation

Relaxation:
2x / week for 20 min

Appendix 4: Overview of outcome measures and results

Study	Moments of measurement	Outcome measures, measurement instrument	Results Only the results for outcome measures that are considered “crucial” or “important” are reported here.
Analay, 2003	T0: Baseline T1: End of treatment at 6 weeks T2: follow-up at 12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Pain at rest and during activity (VAS) • Duration of morning stiffness (min) • Beck Depression Scale • BASFI • General physical condition (VO_{2max} by Astrand test) 	<p>Results are means (SD), all comparisons are intra-group comparisons unless stated otherwise. * P<0.05 compared to previous measurement # P<0.05 compared between groups at same measurement time</p> <p><u>Pain at rest (VAS score):</u> Intervention: T0: 3.82 (3.4) vs T1: 3.3 (2.3) vs T2: 3.43 (2.5) Control: T0: 3.13 (2.6) vs T1: 3.09 (3.6) vs T2: 3.18 (3.1)</p> <p><u>Pain at activity (VAS score):</u> Intervention: T0: 4.47 (3.2) vs T1: 4.21 (2.8) vs T2: 4.65 (2.6) Control: T0: 4.59 (3.3) vs T1: 4.31 (3.3) vs T2: 5.31 (3.2)</p> <p><u>Morning stiffness (min):</u> Intervention: T0: 38.65 (60.32) vs T1: 20.87 (32.34)* vs T2: 24.04 (36.24)* Control: T0: 36.59 (51.44) vs T1: 37 (62.01) vs T2: 35.54 (36.77)</p> <p><u>Beck Depression Scale Score:</u> Intervention: T0: 5.52 (4.56) vs T1: 3.95 (3.21)*# vs T2: 5.13 (6.34)*# Control: T0: 6.31 (4.72) vs T1: 5.90 (6.62)# vs T2: 6.77 (6.41)#</p> <p><u>BASFI (reported scores divided by 10 to obtain summary score):</u> Intervention: T0: 2.63 (2.01) vs T1: 2.00 (1.67)*# vs T2: 2.20 (1.71)*# Control: T0: 2.75 (1.78) vs T1: 2.73 (2.04)# vs. T2: 2.61 (1.72)</p>
Demontis, 2016	T0: Baseline T1: End of treatment at week 8 T2: follow-up at week 30	<ul style="list-style-type: none"> • Sway density improvement • Fatigue (measured by BASDAI) • Morning stiffness (measured by BASDAI) • BASDAI • BASFI • BASMI 	<p>Results are median values, * P<0.05, ** p< 0.01</p> <p><u>Morning stiffness:</u> T0: 27.0 vs. 30.0 T1: 12.0 vs. 33.0 T2: 12.0 vs. 230.0</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Stabilometric analysis (balance data, all assessed with eyes open and closed): <ul style="list-style-type: none"> - Anterior-posterior oscillation - Latero-lateral oscillation - Sway density 	<p><u>BASDAI</u>: (summary score ranges from 0-10, with 10=the worst/ the lower the score the better) T0: 3.0 vs. 2.6 T1: 2.5* vs. 2.4 T2: 2.4* vs. 2.4</p> <p><u>BASFI</u>: (summary score ranges from 0-10, with 10=the worst/ the lower the score the better) T0: 2.4 vs. 2.8 T1: 1.6 vs. 1.4 T2: 1.1 vs. 1.7</p> <p><u>BASMI</u>: (summary score ranges from 0-10, with 10=the worst/ the lower the score the better) T0: 4.3 vs. 3.6 T1: 3.7* vs. 3.8 T2: 3.1** vs. 1.7</p>
Garcia, 2015	T0: Baseline T1: At the end of the intervention at 8 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • BASFI • BASDAI • Quality of life, SF-12 • Beats per minute, Sigma PC3®heart rate monitor (Sigma-Elektro GmbH, Neustadt, Germany) 	<p>Results are means. All comparisons are intra-group comparisons. Control group: T0 vs. T1 Intervention group: T0 vs T1</p> <p><u>Quality of life</u>: (maximum score is 56, the higher the better) Control: 37.27 vs. 35.73 (p=0.108) Intervention: 34.8 vs. 37.6 (p=0.011)</p> <p><u>QoL, physical functioning</u>: Control: 4.91 vs. 5.18 (p=0.518) Intervention: 4.80 vs. 6.57 (p=0.016)</p> <p><u>BASDAI</u>: Control: 4.45 vs. 4.03 (p=0.593) Intervention: 5.88 vs. 2.81 (p=0.008)</p> <p><u>BASDAI, Pain in neck, back, and hips</u>: (the subscales are also rated on a 0-10</p>

			<p>scale, with 10=the worst, the lower the better) Control: 7.09 vs. 7.01 (p=0.864) Intervention: 7.40 vs. 5.01 (p=0.50)</p> <p><u>BASDAI, Pain or inflammation in other joints:</u> Control: 5.45 vs. 5.91 (p=0.406) Intervention: 5.80 vs. 3.80 (p=0.031)</p> <p><u>BASDAI, Morning stiffness:</u> Control: 6.27 vs. 6.01 (p=0.719) Intervention: 6.40 vs. 4.10 (p=0.018)</p> <p><u>BASFI:</u> Control: 5.33 vs. 5.77 (p=0.154) Intervention: 5.68 vs. 3.81 (p=0.017)</p>
Karapolat, 2008	T0: Baseline T1: At the end of the intervention at 6 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • BASFI • BASDAI • BASMI • Nottingham Health Profile (NHP): Only part I is used. • Beck Depression Inventory (BDI) 	<p>T0 vs. T1, * p<0.05 within groups, ** p<0.05 between groups</p> <p><u>BASMI:</u> Intervention: 4.77 vs. 4.18* Control: 3.06 vs. 2.94*</p> <p><u>BASFI:</u> Intervention: 2.62 vs. 2.05 Control: 1.76 vs. 1.76</p> <p><u>BASDAI:</u> Intervention: 3.30 vs. 2.41* Control: 3.03 vs. 1.99*</p> <p><u>NHP, Energy level:</u> (Score of 0-100, with 0 indicating no problems at all) Intervention: 36.05 vs. 26.64* Control: 41.41 vs. 32.10*</p> <p><u>NHP, Pain:</u> Intervention: 35.75 vs. 19.55* Control: 45.81 vs. 39.50*</p>

			<p><u>NHP, Sleep:</u> Intervention: 20.91 vs. 9.09** Control: 36.25 vs. 26.94*</p> <p><u>NHP, Emotional reaction:</u> Intervention: 28.43 vs. 14.95* Control: 27.26 vs. 18.03*</p> <p><u>NHP, Social isolation:</u> Intervention: 11.82 vs. 6.23 Control: 10.00 vs. 10.67</p> <p><u>NHP, Physical mobility:</u> Intervention: 25.52 vs. 19.86 Control: 22.75 vs. 21.00</p>
Masiero 2011	<p>T0: Baseline T1: end of programme at week 9 (2 months) T2: follow-up at week 26</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cervical pain, VAS cervical • Lumbar pain, VAS lumbar • BASMI • BASFI • BASDAI • Chest expansion • Cervical flexion/extension • Cervical rotation • Cervical lateral inclination • Lumbo-sacral flexion/extension • Thoraco-lumbar rotation • Thoraco-lumbar lateral inclination • Total cervical movements • Total thoraco-lumbo-sacral movements • Fatigue • Level of morning stiffness 	<p>Results of rehabilitation + education vs. control group, expressed as medians</p> <p><u>VAS cervical:</u> (scale of 0-100 with 100=maximum pain) T0: 29.0 vs. 24.0 (p=0.587) T1: 11.0 vs. 22.0 (p=0.050) T2: 10 vs. 25.0 (p=0.013)</p> <p><u>VAS lumbar:</u> T0: 29.0 vs. 22.0 (p= 0.817) T1: 17.5 vs. 30.0 (p=0.026) T2: 7.5 vs. 34.5 (p=0.002)</p> <p><u>BASMI:</u> T0: 4.4 vs. 3.8 (p=0.092) T1: 3.7 vs. 3.7 (p=0.021) T2: 3.1 vs. 4.3 (p=0.000)</p> <p><u>BASFI:</u> T0: 2.5 vs. 2.8 (p=0.697) T1: 1.6 vs. 3.0 (p=0.025)</p>

			<p>T2: 1.1 vs. 2.7 (p=0.000)</p> <p><u>BASDAI:</u> T0: 3.6 vs. 3.2 (p=0.390) T1: 2.4 vs. 2.7 (p=0.050) T2: 2.4 vs. 3.0 (p=0.045)</p>
Masiero, 2014	<p>T0: Baseline T1: end of programme at week 9 (2 months) T2: Follow-up at week 52 (12 months)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pain, VAS cervical • VAS lumbar • BASMI • BASFI • BASDAI • Chest expansion • Cervical flexion/extension • Cervical rotation • Cervical lateral inclination • Lumbo-sacral flexion/extension • Thoraco-lumbar rotation • Thoraco-lumbar lateral inclination • Total cervical movements • Total thoraco-lumbo-sacral movements • Fatigue • Level of morning stiffness 	<p>Results of rehabilitation+education vs. control group, expressed as means</p> <p><u>VAS cervical:</u> T0: 33.3 vs. 33.7 (p=0.955) T1: 17.6 vs. 32.1 (p=0.032) T2: 8.1 vs. 20.6 (p=0.80)</p> <p><u>VAS lumbar:</u> T0: 35.0 vs. 26.5 (p=0.248) T1: 19.1 vs. 31.1 (p=0.050) T2: 11.6 vs. 18.4 (p=0.080)</p> <p><u>BASMI:</u> T0: 4.7 vs. 4.0 (p=0.076) T1: 3.7 vs. 3.9 (p=0.001) T2: 3.8 vs. 4.1 (p=0.010)</p> <p><u>BASFI:</u> T0: 3.0 vs. 2.9 (p=0.661) T1: 2.1 vs. 3.0 (p=0.10) T2: 2.2 vs. 3.0 (p=0.050)</p> <p><u>BASDAI:</u> T0: 3.8 vs. 3.1 (p=0.369) T1: 2.7 vs. 3.0 (p=0.035) T2: 2.2 vs. 3.2 (p=0.012)</p>
Sveaas, 2014	<p>T0: Baseline T1: End of study</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ASDAS • BASDAI 	<p>Baseline vs. 3-months, means:</p>

	at 12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • BASFI • BASMI • Peak oxygen uptake, VO₂peak • Arterial stiffness, Augmentation Index and Pulse Wave Velocity • Body composition: BMI, DXA • Blood pressure • Inflammatory markers, cytokines, and lipids • Safety (absence of flare ups) 	<p><u>ASDAS</u>: (no description of scale and interpretation given) Intervention: 2.3 vs. 1.8 Control: 2.7 vs. 2.6 P= 0.07</p> <p><u>BASDAI</u>: Intervention: 5.3 vs. 3.3 Control: 5.3 vs. 5.2 P= 0.02</p> <p><u>BASFI</u>: Intervention: 2.6 vs. 1.5 Control: 3.1 vs. 3.1 P=0.02</p> <p><u>BASMI</u>: Intervention: 2.3 vs. 2.2 Control: 3.0 vs. 2.9 P= 0.32</p>
Taspinar, 2015	T0: Baseline T1: At the end of the 8-week intervention	<ul style="list-style-type: none"> • BASFI • BASDAI • BASMI • Quality of life, AS Quality of Life questionnaire (ASQoL) • BASG • HADS • Chest expansion • Erythrocyte sedimentation rate (ESR) • C-reactive protein 	<p>To vs. T1, reported as means</p> <p><u>BASDAI</u>: Home-based: 5.02 vs. 4.66, p>0.05 Hospital-based: 4.15 vs. 3.66, p>0.05</p> <p><u>BASFI</u>: Home-based: 3.64 vs. 3.78, p>0.05 Hospital-based: 3.16 vs. 2.63, p>0.05</p> <p><u>BASMI</u>: Home-based: 2.42 vs. 2.52, p>0.05 Hospital-based: 2.38 vs. 1.83, 0.008</p> <p><u>BASG</u>: Home-based: 5.10 vs. .80, p>0.05 Hospital-based: 4.58 vs. 4.45, p>0.05</p>

			<u>ASQoL</u> : (18 questions with yes/no answers, summary score of 0-18, with 0 indicating good QoL and 18 poor QoL) Home-based: 9.63 vs. 9.0, $p>0.05$ Hospital-based: 7.11 vs. 6.22, $p>0.05$
--	--	--	---

BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (functional capacity increases as score decreases),

BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (disease activity decreases as score decreases),

BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index (mobility increases as score decreases),

MAF=Multidimensional Assessment of Fatigue Scale (total score is 50, fatigue increases as score increases)

BASG= Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score Index,

METs=Metabolic equivalents

ASDAS=AS Disease Activity Score

DXA=Dual-energy X-ray absorptiometry,

HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale

*) $P<0.05$

**) $p< 0.01$

Appendix 5: Risk of bias judgement

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Analay et al., 2003	Low risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias
	Randomisation using sealed envelopes.	No information provided.	The therapist was blinded to the patients' clinical evaluations; however, if this related to the allocation as well is not mentioned.	The outcome assessor was blind to the patients' treatment allocation.	15% drop outs in the intervention group, 8% in control group. No ITT analyses performed.	All predefined outcome measured are reported on.	The methods for statistical analysis are not reported.
Demontis et al., 2016	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	Quasi-randomised design	Quasi-randomised design	Incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The outcome assessor was blinded. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Less than 10% did not complete the evaluation. ITT analyses performed.	All predefined outcome measured are reported on.	
Garcia et al., 2015	Low risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	Randomisation using random numbers	No information provided	Incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	No mention of ITT analyses. Completeness of outcome data limited due to low number of visits to the groups.	All outcome measures are reported.	






Karapolat et al., 2008	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	Non-randomized	Unconcealed	No blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Less than 10% drop out. No ITT analyses performed	All outcome measures are reported.	
Masiero et al., 2011	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	A statistical programme was used.	Randomisation done by a person not involved in the study.	No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Drop-out 10%, not selective. ITT analyses performed	All outcome measures are reported.	Inconsistent reporting on number of supervised sessions in intervention group (10 vs. 12). However, the number of sessions should have been the same across the groups.
Masiero et al., 2014	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	Not randomised	No allocation concealment	No or incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	Metrologist blinded to group allocation. The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Less than 10%. ITT analyses performed	All outcome measures are reported.	
Sveaas et al., 2014	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	A computer-generated list was prepared by an independent	The assignment was concealed in envelopes and opened	Incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be	Outcome assessors were blinded to treatment allocation. The patients were	23% loss to follow-up in intervention group versus 6% in intervention group.	All outcome measures are reported.	

	statistician.	consecutively.	influenced	not blinded and filled in the questionnaires themselves.	Per-protocol analyses (no ITT).		
Taspinar et al., 2015	Low risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
	Computer-generated numbers were used.	No information provided	Incomplete blinding and (patient reported) outcomes likely to be influenced	The patients were not blinded and filled in the questionnaires themselves.	No mention of ITT analyses. 15% loss to follow-up in intervention group versus 3% in control group.	All outcome measures are reported.	

Appendix 6: Grading of crucial outcome measures

Outcome measure	Quality of life	BASFI
Reported by:	Garcia, 2015 Taspinar, 2015	Analay, 2003 Garcia, 2015, Masiero, 2011 Sveaas, 2014, Taspinar, 2014
Shortcomings in study design: Limited or insufficient certainty regarding blinding of allocation, patients, providers or outcome assessor; Drop out >20% and/or selective drop-out in one of the study arms; No ITT; Selective reporting; Stopping early with measuring	(-1) for methodological shortcomings Garcia, 2015: Incomplete blinding, no mention of ITT analyses Taspinar, 2015: Incomplete blinding, no mention of ITT analyses, drop-out differed among groups, but lower than 20%.	(-1) for methodological shortcomings Garcia, 2015: Incomplete blinding, no mention of ITT analyses Masiero, 2011: Incomplete blinding Sveaas, 2014: No ITT analyses, 23% loss to follow-up in control Taspinar, 2015: Incomplete blinding, no mention of ITT analyses, drop-out differed among groups, but lower than 20%. Analay, 2003: Assessor was blinded, less than 20% drop-out
Inconsistency: No overlap of CIs; Large heterogeneity (>40%), p-value of CHI ² -test larger than 0.05	Not Applicable – Data not pooled	No serious shortcomings CIs do overlap, heterogeneity 2%, p-value of CHI ² is 0.39
Indirect evidence: Indirect comparison; Indirect evidence for the population, the intervention, the control, or the outcome measure	No serious shortcomings The included studies fulfil the PICOT.	No serious shortcomings The included studies fulfil the PICOT.
Imprecision: Sample size, number of events, Judgement of the confidence interval	(-1) Garcia (2015) shows a statistical significant effect; Taspinar (2015) does not. Both studies have small sample sizes	(-1) Statistical significant outcome, sample size small
Publication bias	No downgrading Studies are not industry-sponsored or do not state anything about the funding. Too few studies for interpreting a funnel plot.	No downgrading Studies are not industry-sponsored or do not state anything about the funding. Too few studies for interpreting a funnel plot.

Appendix 7: GRADE profile

No. of studies	Design	Measurement time	Study design ¹	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	# patients intervention	# patients control	Effect	Strength of evidence	Importance
Health-related quality of life												
SF-12, n=1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁴	None	15	15	MD -4.34 (95% CI -7.34; -1.34) SMD -1.01 (95% CI -1.77; -0.24)	 Very Low ⁷	Crucial
ASQoL, n=1	RCT	Post-treatment	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁵	None	18	19	MD -0.26 (95% CI -3.39; 2.87) SMD -0.05 (95% CI -0.70; 0.59)	 Very Low ⁷	Crucial
Physical functioning (BASFI)												
5	RCTs	Post-treatment	Serious ²	None ³	None	Serious ⁴	None	86	92	MD -1.17 (95% CI -1.77; -0.57) SMD -0.54 (95% CI -0.84; -0.23)	 Low	Crucial
1 Analay, 2003	RCT	Follow-up (6 weeks)	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁵	None	23	22	MD -0.41 (95% CI -0.88; 0.06) SMD -0.28 (96% CI -1.28; 0.72)	 Very Low ⁷	
1 Masiero, 2011	RCT	Follow-up (17 weeks)	Serious ²	Not applicable ⁹	None	Serious ⁴	None	20	22	MD -1.6 (95% CI -2.73; -0.47) SMD -0.60 (95% CI -1.22; -0.02)	 Very Low ⁷	

¹ Reasons for downgrading due to methodological shortcomings are described in greater detail in Appendix 6; ² All studies with at least some methodological shortcomings in study design; ³ CIs overlap, heterogeneity <40%; ⁴ Significant effect favouring intervention is based on small sample size; ⁵ Insignificant effect and small sample size ⁶ Determining inconsistency requires 2 or more studies, therefore not applicable to evidence based on single study; ⁷ Very Low because of serious shortcomings in design and small sample size stemming from a single study

Bijlage 4: Richtlijnenanalyse Panaxea

Beoordeling en analyse van nationale en internationale richtlijnen reumatoïde artritis en spondyloartritis

Prepared by:

Dr. Daniel Bossen
Dr. Janne Mewes
Drs. Piet de Bekker
Dr. Lotte Steuten



zorg  uldig advies

Methode

Zoekprocedure

We hebben gezocht naar relevante richtlijnen in de databases Pubmed, CINAHL en PEDro, EMBASE, Web of Science en CENTRAL. Naast het zoeken in de databases hebben we ook gezocht in websites met richtlijnen, waaronder National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), Guideline International Network (<http://www.g-i-n.net/>), Turning Research into Practice (TRIP) (<http://www.tripdatabase.com/>) en Guidelines (www.guidelines.co.uk). Verder hebben we ook gezocht via specifieke websites, waaronder the American College of Rheumatology (<http://www.rheumatology.org>), the British Society of Rheumatology (<http://www.rheumatology.org.uk/>), de website van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (<http://www.diliguide.nl>), Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) (<https://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen>) en het Nederlands huisartsen genootschap (<https://www.nhg.org/nhg-standaarden>). Hiernaast hebben we, zowel met de Engelse als Nederlandse zoektermen, gezocht in Google. Hierbij werden de eerste 50 hits gescreend op relevante richtlijnen. De zoektermen die wij hebben gebruikt zijn "Rheumatoïde Arthritis/ Reumatoïde Artritis", "Spondylarthritis/Spondyloarthritis", "Exercise therapy/Oefentherapie" en "(Practice) Guideline/Richtlijn". Deze termen werden zowel als MeSH als vrije zoektermen gebruikt, afhankelijk van de database.

Selectie richtlijnen en methodologische kwaliteit en analyse

Wij hebben een overzicht gemaakt van nationale en internationale richtlijnen die aanbevelingen formuleren over de inzet van actieve oefentherapie bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) en spondyloarthritis (SA). De richtlijnen werden door één onderzoeker [DB] geïnccludeerd indien (1) de richtlijn betrekking had op reumatoïde artritis (RA) en/of spondyloarthritis (SA), (2) er ten minste één oefentherapeutische aanbeveling werd beschreven, (3) het niveau van bewijs via een systematische methode werd bepaald en (4) de richtlijn in het Nederlands- of Engels werd beschreven. Internationale richtlijnen werden geïnccludeerd indien deze niet ouder waren dan 2010. Hiernaast werden de Nederlandse richtlijnen geïnccludeerd die momenteel als standaard worden gebruikt in de (non farmacologische) behandeling van reumatoïde artritis en spondyloarthritis. De kwaliteit van de gevonden richtlijnen is beoordeeld met het AGREE II instrument (Appraisal Instrument for Guidelines, Research and Evaluation). Twee onderzoekers (DB en JM) hebben onafhankelijk van elkaar deze beoordeling uitgevoerd. De gemiddelde score werd uitgedrukt in een domeinscore. Ook werden de belangrijkste beperkingen beschreven en werd er een gemiddelde eindscore berekend (0-7 punten). Wanneer de standaarddeviatie van de eindscore groter of gelijk was aan 1.5, dan werden de verschillende domeinen uit de richtlijn bediscussieerd. Indien nodig werd een derde beoordelaar geconsulteerd (LS).

Resultaten

De zoektocht in de databases leverde een totaal van 361 referenties op (zie figuur 1). Op basis van titel en samenvatting werden 330 referenties uitgesloten. 31 potentiële richtlijnen werden gescreend op basis van full-tekst waarbij 22 richtlijnen niet aan de inclusiecriteria voldeden. Uiteindelijk heeft de zoekopdracht hiermee geleid tot 11 richtlijnen, 5 richtlijnen gericht op reumatoïde artritis en 6 op spondyloartritis. Een overzicht van het selectieproces en reden van exclusie is te vinden in figuur 1. Hieronder een overzicht van geïnccludeerde richtlijnen.

Reumatoïde artritis (nationaal)

1. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): NHG-Standaard Artritis (2009)
2. Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF): KNGF-richtlijn Reumatoïde artritis (2008)
3. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis (2009)

Reumatoïde artritis (internationaal)

4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of early rheumatoid arthritis (2011)
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Rheumatoid arthritis in adults: management (2009, update 2015)

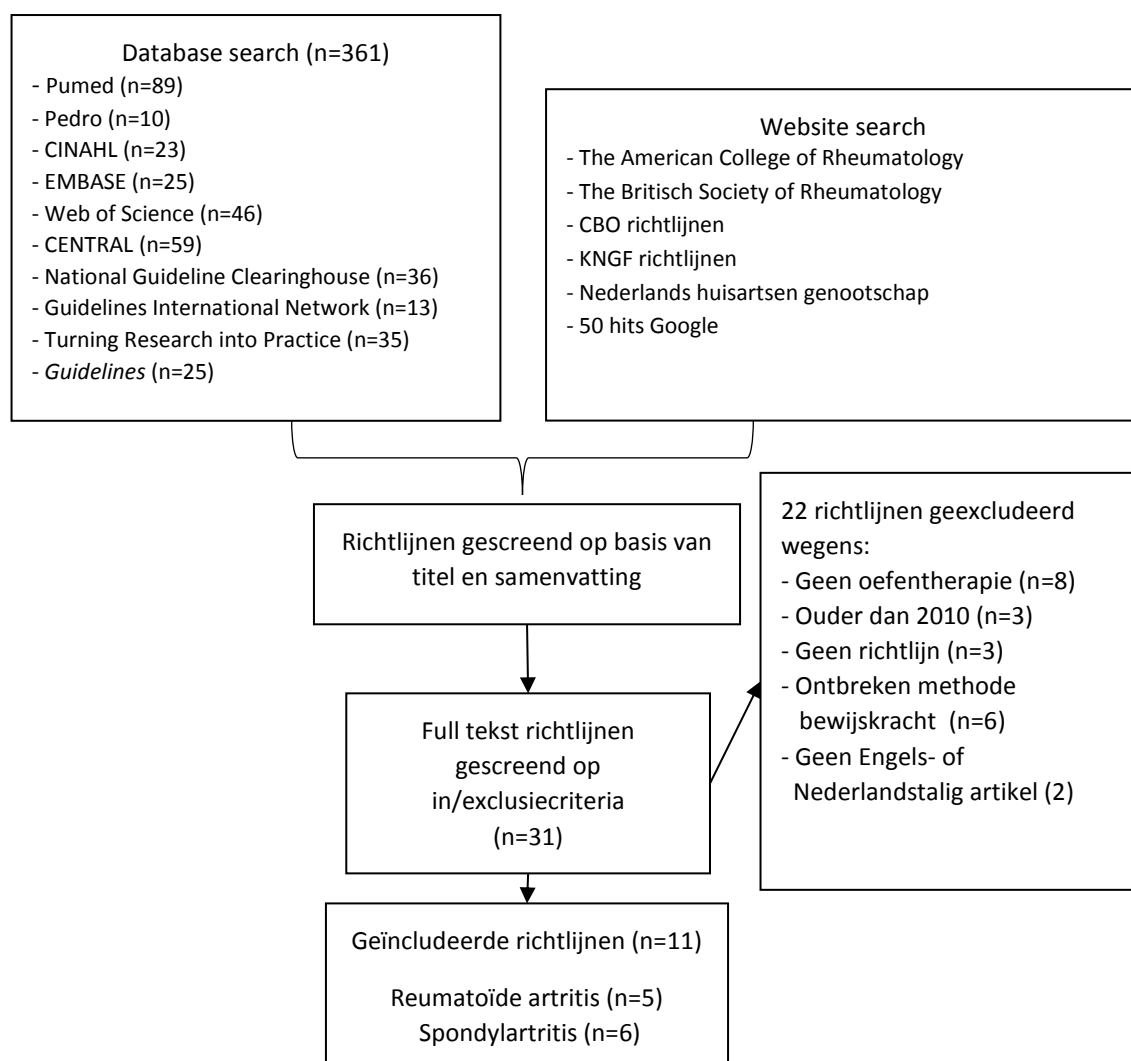
Spondyloartritis (national)

6. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis (2014)

Spondyloartritis (internationaal)

7. American College of Rheumatology (ACR): 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (2015)
8. Millner et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement (2016).
9. Spanish Society of Rheumatology (SER): Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis (2015)
10. French Society for Rheumatology (SFR): Recommendations of the French Society for Rheumatology on the every day management of patients with spondyloarthritis (2014)
11. Canadian Rheumatology Association (CRA): Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis (2015)

Figuur 1: flow diagram selectie richtlijnen



Methodologische kwaliteit

De 11 geïnccludeerde artikelen zijn beoordeeld middels het AGREE-instrument II. Tabel 1 geeft een overzicht van alle domeinscores en de belangrijkste beperkingen per richtlijn. Een overzicht van alle itemscores zijn per beoordelaar weergegeven in bijlage 1. De domeinscores tussen de richtlijnen lopen flink uiteen. De NHG (2009) en NVR-richtlijn (2014) ontvingen een lage score omdat er vaak geen informatie voorhanden was om de items te kunnen scoren (respectievelijke eindscore van 2 en 3 punten). De belangrijkste methodologische beperkingen van deze richtlijnen waren dat 1) details van de zoekstrategie niet werden weergegeven (databases, tijdspanne en zoektermen), 2) in en/of exclusiecriteria niet werden beschreven, 3) een systematische beschrijving van de sterke en zwakke punten van bewijs niet werd weergegeven 4) en dat het ontbrak aan een methode voor het opstellen van de aanbevelingen. De andere twee nationale richtlijnen van het KNGF (2008) en NVR (2009) scoren een stuk beter en hebben geen belangrijke methodologische beperkingen (gemiddelde eindscore van 5,5). Van de internationale richtlijnen scoorde de ACR (2015) en SER (2015) richtlijn het beste. Deze richtlijnen scoorde op vijf van de zes domeinen boven de 60% en ontvingen beide een gemiddelde score van 5,5. Opvallend is dat alle richtlijnen relatief weinig punten ontvangen op het domein 'Toepassing' (domein 5) en 'Onafhankelijkheid opstellers' (domein

6). Richtlijnen geven weinig informatie over de manier van implementatie, belemmerende en bevorderende factoren voor gebruik, conflicterende belangen en financiering.

Tabel 1: Overzicht beoordeling AGREE II methodologisch domein

Richtlijn	Score*	Belangrijkste beperkingen
Reumatoïde artritis (nationaal)		
NHG 2009	D 1: 24% D 2: 22% D 3: 15% D 4: 50% D 5: 0% D 6: 38% Overall (gem/sd): 2 (0)	De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt is niet beschreven waardoor alle items van het domein 3 slecht werden gescoord. Overige domeinen zijn ook slecht gescoord.
KNGF 2008	D 1: 97% D 2: 62% D 3: 80% D 4: 81% D 5: 27% D 6: 58% Overall (gem/sd): 5,5 (0,5)	Items uit domein 5 (toepassing) werden laag gescoord.
NVR 2009	D 1: 94% D 2: 72% D 3: 64% D 4: 97% D 5: 63% D 6: 13% Overall (gem/sd): 5,5 (0,5)	Domein 6 werd laag gescoord omdat er geen informatie werd verschaft over de mate van onafhankelijkheid van de opstellers van de richtlijn.
Reumatoïde artritis (internationaal)		
SIGN 2011	D 1: 94% D 2: 92% D 3: 77% D 4: 97% D 5: 25% D 6: 21% Overall (gem/sd): 5 (0)	Domein 5 (toepassing) en 6 (onafhankelijkheid) werden laag gescoord omdat ook in deze richtlijn te weinig informatie over de toepasbaarheid in de praktijk en onafhankelijkheid van de opstellers.
NICE 2009 (update 2015)	D 1: 97% D 2: 97% D 3: 76% D 4: 67% D 5: 35% D 6: 75% Overall (gem/sd): 5 (1)	Document geeft te weinig informatie hoe de richtlijn moet worden toegepast in de praktijk (domein 5).
Spondyloartritis (nationaal)		
NVR 2014	D 1: 42% D 2: 53% D 3: 21% D 4: 69% D 5: 4% D 6: 0% Overall (gem/sd): 3 (0)	De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt werd in onvoldoende mate beschreven waardoor items van het domein 3 slecht werden gescoord. Overige domeinen zijn ook matig tot slecht gescoord.
Spondyloartritis (internationaal)		
ACR 2015	D 1: 81% D 2: 83% D 3: 99%	Geen belangrijke beperkingen.

	D 4: 97% D 5: 67% D 6: 46% Overall (gem/sd): 5,5 (0.5)	
SFR 2014	D 1: 69% D 2: 67% D 3: 42% D 4: 58% D 5: 33% D 6: 50% Overall (gem/sd): 3 (1)	De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt werd in onvoldoende mate beschreven. Ook domein 6 werd laag gescoord omdat er geen informatie werd verschaft over de mate van onafhankelijkheid van de opstellers van de richtlijn.
Millner, 2016	D 1: 86% D 2: 69% D 3: 61% D 4: 78% D 5: 15% D 6: 4% Overall (gem/sd): 5 (0)	Domein 5 (toepassing) en 6 (onafhankelijkheid) werden laag gescoord omdat ook in deze richtlijn te weinig informatie over de toepasbaarheid in de praktijk en onafhankelijkheid van de opstellers.
CRA, 2015	D 1:47% D 2: 50% D 3: 58% D 4: 100% D 5:42% D 6:43% Overall (gem/sd): 5 (0)	De methodologie van deze richtlijn is beschreven in een appendix die niet toegankelijk is. Hierdoor scoort domein 3 (rigour of development) laag.
SER, 2015	D 1: 94% D 2: 97% D 3: 83% D 4: 86% D 5: 2% D 6: 79% Overall (gem/sd): 5,5 (0,5)	Document geeft te weinig informatie hoe de richtlijn moet worden toegepast in de praktijk (domein 5).

* Score per domein van het AGREE II instrument (minimum 0%, maximum 100%)

Aanbevelingen actieve oefentherapie

Tabel 2 geeft een overzicht van alle aanbevelingen ten aanzien van oefentherapie. In deze tabel is ook te zien dat de richtlijnen verschillende methodieken gebruiken voor de indeling van het bewijsniveau. Een overzicht van deze indeling is te vinden in bijlage 2.

Tabel 2: Aanbevelingen in de richtlijnen met wetenschappelijke onderbouwing

Richtlijn (land, jaar en doelgroep)	Aanbevelingen Oefentherapie	Evidence waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd
<i>Reumatoïde artritis</i>		
Nederlands huisartsen genootschap (Nederland, 2009, huisartsen)	Een combinatie van oefentherapie (hoog intensief oefenprogramma) en educatie kan bij patiënten met reumatoïde artritis op basis van de beschikbare bewijs worden aanbevolen (bewijsniveau:?).	Hurkmans 2009, De Jong 2003.
Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie (Nederland,2009, Fysiotherapeuten)	Oefentherapie wordt aanbevolen bij patiënten met RA. Geadviseerd wordt een hoog-intensief oefenprogramma toe te passen dat gericht is op het verbeteren van aerobe capaciteit, spierkracht en spieruithoudingsvermogen (ook bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit). Dit programma kan worden	Van den Ende 1998, Hurkmans 2009, Baslund 1993, De Jong 2003, Lyngberg 1994, Hansen 1993; Harkcom 1985;

	<p>aangevuld met ROM-oefeningen ter behoud van de mobiliteit van de gewrichten. Daarnaast kunnen, afhankelijk van individuele behandeldoelen, oefeningen worden toegevoegd die zijn gericht op het verbeteren van stabiliteit en coördinatie (bewijsniveau 1). In individuele gevallen kan ervoor gekozen worden de therapie te beginnen met een matige intensiteit en deze gradueel op te bouwen, in het bijzonder bij patiënten met 1) gewrichtsprothesen of ernstige radiologische schade aan de gewrichten; 2) ernstige lichamelijke beperkingen waardoor hoog intensieve oefeningen niet mogelijk zijn en 3) angst voor bewegen (bewijsniveau: 4). Er kan gekozen worden om het oefenprogramma in groepsverband uit te voeren en/of in het water. Dit is afhankelijk van de mogelijkheden van de praktijk/instelling en de wensen van de patiënt (bewijsniveau: 4)</p>	<p>Minor 1989, Sanford-Smith 1998 en Van den Ende 1996.</p>
<p>Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (Nederland, 2014, zorgverleners)</p>	<p>De richtlijn geeft aan dat dynamische oefentherapie (gericht op verbetering van spierkracht en conditie) effectiever is ten aanzien van het verbeteren van spierkracht, lichamelijke conditie en dagelijks functioneren dan geen oefentherapie of oefentherapie bestaande uit 'range of motion'- of isometrische spierkrachtoefeningen bij personen met reumatoïde artritis, zonder nadelige effecten op de ziekteactiviteit (bewijsniveau: 1).</p>	<p>Van den Ende 2000, Stenström 2003 Häkkinen 2000, 2004a, 2004b, De Jong 2004</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Schotland, 2011, zorgverleners)</p>	<p>Patients should be encouraged to undertake simple dynamic exercises. Exercise should be prescribed under the guidance of a qualified practitioner commencing with low-intensity exercise (bewijsniveau: B).</p>	<p>Bostrom 1998, Van den Ende 2000, Brosseau 2004, Metsios 2008.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (Groot-Brittannië, 2009 zorgverleners, patiënten en patiëntenorganisaties)</p>	<p>People with RA should have access to specialist physiotherapy, with periodic review to improve general fitness and encourage regular exercise and learn exercises for enhancing joint flexibility, muscle strength and managing other functional impairments (bewijsniveau: 1A).</p>	<p>de Jong 2003, de Jong 2004, Neuberger 2007, Hansen 1993. O'Brien 2006, Bearn 2002, van den Ende 2000, Robinson 2002.</p>
<u>Richtlijnen Spondyloartritis</u>		
<p>Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (Nederland, 2014, Reumatologen)</p>	<p>De hoeksteen van niet-medicamenteuze behandeling van axiale SpA patiënten is oefentherapie en educatie. Een oefenprogramma thuis is beter dan geen oefentherapie. Gesuperviseerde groepsoefentherapie is het meest effectief en heeft de voorkeur boven een individueel thuisoefenprogramma (bewijsniveau: ?).</p>	<p>Braun 2011, Dagfinrud 2009, van den Berg 2012</p>
<p>American College of Rheumatology (USA, 2015, eerstelijns zorgverleners, medici, reumatologen, fysiotherapeuten)</p>	<p>De ACR-richtlijn geeft een sterke aanbeveling voor de behandeling van fysiotherapie boven geen behandeling (bewijsniveau: stongly in favor). Actieve fysiotherapie interventies worden aanbevolen boven passieve fysiotherapie interventies zoals massage, ultrasound en warmtetherapie (bewijsniveau: Conditionally in favor). Oefeningen op land worden aanbevolen boven oefeningen in water (bewijsniveau: Conditionally in favor).</p>	<p>Karapolat 2009, Gurcay 2008, Altan 2006, van Tubergen 2001, Dundar 2014.</p>

Millner (Australië, 2016, zorgverleners en patiënten)	De richtlijn geeft een sterk gekwalificeerde aanbeveling voor oefentherapie gericht op spinale mobiliteit (bewijsniveau: A). De oefenfrequentie, intensiteit, duur en type oefeningen zijn afhankelijk van de bevindingen uit het (lichamelijk)onderzoek, de doelen van de patiënt en leefstijl. Voor mobiliteit-, rek- en houdingsoefeningen is een goede uitvoering de belangrijkste factor (bewijsniveau: C). Andere oefeningen gericht op kracht, cardio en functionele activiteiten zijn belangrijk in een uitgebalanceerd oefenprogramma (bewijsniveau: A). Patiënten die anti-TNFa therapie ontvangen worden aanbevolen om hun oefenprogramma te continueren omdat fysieke activiteit het effect van deze medicijnen kan vergroten (bewijsniveau: B).	Altan (2012), Analay (2003), Cagliyan (2007), Fernandez-de-lasPenas (2005), Hidding (1993), Ince (2006), Kraag (1990), Lee (2008), Lim (2005), Maseiro (2011), So (2012).
French Society for Rheumatology (Frankrijk, 2014, Reumatologen en andere zorgverleners)	Although home exercises, most notably home programs, are effective, physical therapy with supervised exercises, particularly in a pool, as individual or group sessions, should be given preference given its greater effectiveness in axial forms of spondyloarthritis (bewijsniveau: B). This recommendation is particularly relevant to patients with axial involvement as assessed clinically (motion range limitation) or radiographically.	Pham (2007) en Braun (2011)
Canadian Rheumatology Association (Canada, 2015, reumatologen, huisartsen, paramedici, patiënten en beleidsmakers).	De richtlijn is niet specifiek in haar aanbevelingen ten aanzien van actieve oefentherapie. De enige aanbeveling luidt: "Nonpharmacological treatment of SpA should include patient education and regular exercise preferably at centers of expertise or with experienced physiotherapists. Individual and group physical therapy should be considered (bewijsniveau: 1)."	van den Berg (2012) en Dagfinrud (2005)
Spanish Society of Rheumatology (Spanje, 2015, reumatologen, andere zorgverleners en patiënten)	It is recommended that adults with ankylosing spondylitis exercise, preferably in supervised groups, as part of their disease treatment, to improve symptoms, quality of life, and health-related fitness (bewijsniveau: B). Exercise programs must include aerobic exercises, preferably performed in supervised groups (bewijsniveau: B).	O'Dwyer (2014)

Reumatoïde artritis

Over het algemeen geven de richtlijnen sterk gekwalificeerde aanbevelingen voor oefentherapie bij reumatoïde artritis. Echter, de optimale frequentie, duur en wijze van uitvoeren is vaak onvoldoende beschreven omdat interventies sterk van elkaar verschillen en dat de inhoudelijke beschrijving van interventies vaak ontbreekt. Tot nu toe is er dus nog onvoldoende bewijs in welke mate en vorm oefentherapie het meest effectief is ten aanzien van ziekteactiviteit, symptomen en kwaliteit van leven en ontbreekt het vaak aan concrete aanbevelingen waardoor vertaling naar de praktijk vaak niet mogelijk is. De KNGF-richtlijn (2008) geeft de meest gedetailleerde adviezen over het gebruik van oefentherapie bij reumatoïde artritis. Deze richtlijn, net als de NHG richtlijn, adviseert om op een hoge intensiteit te oefenen, gericht op het verbeteren van aerobe capaciteit, spierkracht en spieruithoudingsvermogen, ook bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit. Hoge intensiteit wordt hierbij gedefinieerd als 20 minuten per sessie, een minimale frequentie van 3 keer per week, met een intensiteit van 65 tot 90 procent van de maximale hartfrequentie (overeenkomend met > 6 metabolic equivalents (MET's)). In tegenstelling tot deze twee nationale richtlijnen adviseert de SIGN richtlijn 'exercises of low to moderate aerobic intensity'. Deze aanbeveling is gebaseerd op een Canadese richtlijn uit 2004 (niet meegenomen in deze review) (Ottawa panel, 2004). Deze richtlijn, uitgebracht door het Ottawa panel, geeft de voorkeur voor laag-intensieve oefentherapie omdat dit in vergelijking met hoog-intensief oefenen minder kans op

toename van de ziekteactiviteit of gewrichtsschade zou geven. De NVR en NICE richtlijn doen in haar aanbevelingen geen uitspraak over de intensiteit van oefentherapie. Wel beschrijft de NVR richtlijn dat het bovenstaande advies van de Canadese richtlijn niet wordt ondersteund door andere systematic reviews en RCT's (Van den Ende 2000, Stenström 2003, Häkkinen 2001, 2004a, 2004b). Op basis van deze studies stelt de richtlijn dat (intensieve) oefentherapie geeft nadelige effecten heeft op de ziekteactiviteit, ook niet ten aanzien van radiologische schade.

Spondyloarthritis

De spondyloarthritis richtlijnen geven sterk gekwalificeerde aanbevelingen voor gesuperviseerde oefentherapie boven geen therapie of passieve vormen van oefentherapie (zoals massage of ultrasound). Net als bij reumatoïde arthritis is ook bij deze richtlijnen de inhoud van de interventie vaak matig beschreven. De NVR en SER richtlijnen geven het advies om oefentherapie aan te bieden in groepsverband. De SER richtlijn geeft aan dat gesuperviseerde groepstherapie betere resultaten geeft dan ongeleide oefentherapie, in termen van kwaliteit van leven. In de ACR-richtlijn worden oefeningen op land aanbevolen boven oefeningen in water. Dit in contrast met de SFR richtlijn die juist oefenen in water aanbeveelt. De richtlijn van Millner et al. doet een aanbeveling voor het oefenen bij het gebruik van medicatie. Patiënten die anti-TNF α therapie ontvangen worden aanbevolen om hun oefenprogramma te continueren omdat fysieke activiteit het effect van deze medicijnen kan vergroten. Ook de SER-richtlijn geeft aan dat er een synergie bestaat tussen biologicals en oefentherapie. Deze uitspraak wordt overigens niet meegenomen in een officiële aanbeveling van deze richtlijn.

Literatuur

- Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, Yurtkuran M. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:2093–9.
- Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:283-9.
- Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clinic Rehabil* 2003;17:631–6.
- Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer Kristensen J, Hansen M, Klokke M, et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol.*; 1993;75;4:1691-5.
- Bearne LM, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology*. 2002;41(2): 157–166.
- Berg R van den, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1388-96. Epub 2012 Apr 17
- Bostrom C, Harms-Ringdahl K, Karreskog H, Nordemar R. Effects of static and dynamic shoulder rotator exercises in women with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of impairment, disability, handicap, and health. *Scand J Rheumatol* 1998;27(4):281-90.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904
- Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Dubouloz CJ, Casimiro L, et al. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(10):934-72. 84. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van
- Cagliyan A, Kotevoglu N, Onal T, Tekkus B, Kuran B. Does group exercise program add anything more to patients with ankylosing spondylitis? *J Back Musculoskelet Rehabil* 2007;20:79–85
- Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2009; issue 2.
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:1899-906.
- Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int* 2014.
- de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH, et al. Is a long term high intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48;9:2415-24
- de Jong Z, Munneke M, Lems WF et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(4):1066–1076.
- Fernandez-de-Ias-Penas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, MiangolarraPage JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:407–19.
- Gurcay E, Yuzer S, Eksioğlu E, Bal A, Cakci A. Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality? *Clin Rheumatol* 2008;27:913-7.

- Häkkinen A, Sokka T, Kautainen H, Kotaniemi A, Hannonen P. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a five year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2004b;63(8):910-6.
- Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five year followup. *Arthritis Rheum* 2004a;51(1):56-62.
- Häkkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:515-22.
- Hansen TM, Hansen G, Langgaard AM, Rasmussen JO. Longterm physical training in rheumatoid arthritis patients: a randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol.* 1993;22;3:107-12.
- Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF, Castor CW. Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1985;28;1:32-39. 1985.
- Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1993;6:117–25.
- Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J en van den Ende CH. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or musclestrength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane database.* 2009.
- Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Physical Therapy* 2006;86:924–35.
- Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:449-57.
- Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1990;17:228–33.
- Lee EN, Kim YH, Chung WT, Lee MS. Tai Chi for Disease Activity and Flexibility in Patients with Ankylosing Spondylitis A Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:457–62.
- Lim HJ, Moon YI, Lee MS. Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25:225–9.
- Lyngberg KK, Harreby M, Bentzen H, Frost B, Danniskiold-Samsoe B. Elderly rheumatoid arthritis on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75;11:1189-95.
- Masiero SBL, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumour necrosis factor inhibitor therapy. a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38(7):1325–42.
- Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van Zanten JJCSV, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):239-48.
- Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1989;32;11:1396-1405.

- Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 57(6):943–952.
- O'Brien AV, Jones P, Mullis R et al. Conservative hand therapy treatments in rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2006;45(5):577–583.
- O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatology international*. 2014;34(7):887-902
- Ottawa Panel. Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(10):934-72.
- Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638–46.
- Robinson V, Brosseau L, Casimiro L et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002826.
- Sanford-Smith S, Mackay-Lyons M, Nunes-Clement S. Therapeutic benefit of aquaerobics for individuals with rheumatoid arthritis. *Physiotherapy Canada*. 1998;50;Winter:40-6.
- So MW, Heo HM, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Efficacy of incentive spirometer exercise on pulmonary functions of patients with ankylosing spondylitis stabilized by tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012;39:1854–8.
- Stenström CH, Minor M. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):428-34.
- Van den Ende CH, Hazes JMW, le Cessie S, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC, et al. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 1996;55;11:798-805.
- Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000
- van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45:430-8.

Bijlage 1: Scores AGREE II items

Itemscores RA richtlijnen										
AGREE II items	KNGF 2008		NHG, 2009		NVR, 2009		NICE 2009, update 2015		SIGN, 2011	
	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM
Domain 1. Scope and Purpose										
1	7	7	3	1	7	6	6	7	7	5
2	7	7	1	1	7	7	7	7	7	7
3	7	6	4	1	7	6	7	7	7	7
	97%		24%		94%		97%		94%	
Domain 2. Stakeholder Involvement										
4	7	5	7	3	7	7	7	7	7	7
5	5	1	1	1	4	1	7	6	6	5
6	7	7	1	1	7	6	7	7	7	7
	62%		22%		72%		97%		92%	
Domain 3. Rigour of Development										
7	7	5	1	2	6	5	5	5	6	6
8	3	2	1	5	4	2	5	6	2	3
9	7	4	1	1	7	5	6	6	4	6
10	7	4	1	1	7	3	7	7	7	6
11	7	5	3	2	7	7	5	7	3	6
12	7	6	1	2	7	7	5	7	7	7
13	7	6	1	6	4	6	3	6	7	7
14	7	7	1	1	7	7	2	7	7	6
	80%		15%		64%		76%		77%	
Domain 4. Clarity of Presentation										
15	7	5	6	5	7	7	3	7	7	6
16	7	6	4	2	6	7	5	5	7	7
17	7	3	3	4	7	7	4	6	7	7
	81%		50%		97%		67%		97%	
Domain 5. Applicability										
18	2	3	1	1	4	5	1	4	1	1
19	4	1	1	1	7	5	4	2	5	2
20	1	1	1	1	1	6	1	6	1	3
21	4	5	1	1	4	6	1	6	7	3
	37%		0%		63%		35%		25%	
Domain 6. Editorial Independence										
22	1	5	1	4	1	4	7	4	2	4
23	7	5	7	1	1	1	7	4	2	1
	58%		38%		13%		75%		21%	
Overall Assessment										
A ¹	6	5	2	2	5	6	4	6	5	5
Gem/sd	5,5 (0,5)		2 (0)		5,5 (0,5)		5 (1)		5 (0)	
B ²	Y	M	N	N	M	Y	M	Y	M	M

Itemscores spondyloarthritis richtlijnen												
AGREE II items	ACR, 2015		Millner 2016		NVR, 2014		SER, 2015		SFR, 2014		CRA, 2015	
	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM	DB	JM
Domain 1. Scope and Purpose												
1	6	6	7	5	6	2	7	6	4	3	5	2
2	3	7	7	6	1	1	7	7	3	1	1	1
3	7	6	7	5	7	4	7	6	7	6	7	7
	81%		86%		42%		94%		69%		47%	
Domain 2. Stakeholder Involvement												
4	7	7	7	5	7	2	7	7	7	5	5	6
5	4	6	7	1	1	1	7	6	4	1	3	1
6	7	5	7	4	3	5	7	7	7	6	6	3
	83%		69%		53%		97%		67%		50%	
Domain 3. Rigour of Development												
7	7	7	7	5	1	1	7	6	6	4	6	5
8	7	6	7	2	1	1	7	6	2	1	1	2
9	7	7	7	2	1	1	6	6	3	1	6	3
10	7	7	7	2	1	1	5	3	4	2	3	2
11	7	7	6	5	7	5	7	6	1	1	4	4
12	7	7	7	6	3	5	7	7	7	2	7	5
13	7	7	7	3	5	1	7	4	7	3	6	6
14	7	7	1	1	1	1	7	5	7	5	1	2
	99%		61%		21%		83%		42%		58%	
Domain 4. Clarity of Presentation												
15	7	6	6	4	6	6	7	6	5	4	7	7
16	7	7	5	5	5	6	7	3	5	5	7	7
17	7	7	7	7	4	4	7	7	7	1	7	7
	97%		78%		69%		86%		58%		100%	
Domain 5. Applicability												
18	6	2	1	5	1	1	1	2	1	1	3	7
19	7	1	2	1	1	1	1	1	2	1	3	5
20	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4
21	6	2	1	3	1	3	1	1	5	4	2	3
	67%		15%		4%		2%		33%		42%	
Domain 6. Editorial Independence												
22	1	5	1	2	1	1	7	5	1	4	2	3
23	7	2	1	1	1	1	7	4	7	4	1	4
	46%		4%		0%		79%		50%		43%	
Overall Assessment												

A ¹	6	5	5	5	3	3	6	5	4	2	5	5
B ²	Y	Y	M	M	M	M	M	Y	M	N	M	Y
Mean/sd	5,5 (0.5)		5 (0)		3 (0)		5,5 (0,5)		3 (1)		5 (0)	

Bijlage 2: Indeling niveau van bewijs en aanbevelingen per richtlijn

De KNGF (2008) en NVR (2009) richtlijnen beoordelen de methodologische kwaliteit van studies aan de hand van de beoordelingslijsten en de criteria van de Evidence-based Richtlijnontwikkeling (EBRO). De richtlijnen delen de aanbevelingen in naar de mate van bewijskracht die aan de aanbevelingen ten grondslag liggen (tabel 1). Bij de NHG (2009) en NVR-richtlijn (2015) zijn de aanbevelingen niet gebaseerd op een indeling van bewijs. De NICE (2009), SIGN (2011), CRA (2014) en SFR (2014) richtlijnen maken gebruik van de grading evidence statements weergegeven in tabel 2. Hierbij teken we aan dat de NICE-richtlijn alleen 'type of evidence' gebruikt. Bij de SIGN, CRA en SFR richtlijn worden de aanbevelingen ook voorzien van 'grades of recommendation' (tabel 2). De ACR richtlijn gebruikt GRADE om het niveau van bewijs te bepalen en vervolgens de aanbevelingen in te delen in zwakke of sterke aanbevelingen (tabel 3). De richtlijn van Millner et al. (2016) maakt gebruik van the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) hierarchy (table 4).

Tabel 1: Niveau van aanbevelingen KNGF en NVR

Niveau 1	onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	één onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	één onderzoek van niveau B of niveau C
Niveau 4	mening van deskundigen

Tabel 2: Niveau van aanbevelingen NICE, SIGN, CRA en SFR

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.*
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.*
3	Non-analytic studies (for example case reports, case series).
4	Expert opinion, formal consensus
Level of evidence	Grades or recommendation
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Tabel 3: Niveau van aanbevelingen ACR

Strength	Interpretation	Implications for clinicians	Implications for policymakers
Strongly in favor	Almost all informed patients would choose to receive the intervention	Should be accepted by most patients to whom it is offered	Should be adopted as policy
Conditionally in favor	Most informed patients would choose the intervention, but a sizable minority would not	Large role for education and shared decision-making	Requires stakeholder engagement and discussion
Conditionally against	Most informed patients would not choose the intervention, but a small minority would	Large role for education and shared decision-making	Requires stakeholder engagement and discussion
Strongly against	Most patients should not receive the intervention	Should not be offered to patients	Should be adopted as policy

Tabel 4: Niveau van aanbevelingen Millner et al.

Component	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Evidence base¹	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a SR/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/SRs with a high risk of bias
Consistency²	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to	population/s studied in body of evidence differ to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Tabel 5: Niveau van aanbevelingen SER

Level	Type of evidence
1a	Systematic review with homogeneity of RCTs
1b	Individual randomized control trial with a narrow confidence interval
1c	All or non related outcome
2a	Systematic review with homogeneity of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality RCTs, e.g., <80% follow-up)
3 a	Systematic review with homogeneity of case-control studies
3 b	Individual case-control study
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”
Grades of Recommendation	
A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Bijlage 5: Overzicht lopende studies

Search ongoing trials rheumatoid arthritis

Search results

1. ISRCTN registry

Search: rheumatoid arthritis AND ongoing trials

Hits: 8

2. ClinicalTrials.gov

Zoektermen: rheumatoid arthritis AND physical therapy AND exercise (filter age 18 – AND open studies)

Hits: 11

3. Nederlands trial register

Search: rheumatoid arthritis

Hits: 55

4. EU Clinical Trials Register

Search: rheumatoid arthritis AND exercise AND ongoing trials

Hits: 3

5. UK Clinical Trials Gateway

Search: rheumatoid arthritis AND exercise (filter 18-65+, recruiting and not-recruiting)

Hits: 30

6. International clinical trials registry platform

Search: rheumatoid arthritis AND exercise

Hits: 18

Potential eligible trials:

Title and trial number	intervention	Control
Hand Exercises for Women With Rheumatoid Arthritis and Impaired ADL Ability: an Exploratory Trial (RAHExercise). NCT02140866	Hand exercise therapy as an add on to a compensatory intervention program focused on joint protection.	Compensatory Intervention Program
Exercise and Mediterranean Diet on Body Composition, Disease Activity and Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis. NCT02900898	Arm 1: Dynamic exercise and Mediterranean diet Arm 2: Experimental: Dynamic exercise Arm 3: Experimental: Mediterranean diet	No intervention
Exercise and Respiratory Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis / Collagenosis and Pulmonary Hypertension. Intervention: exercise training group. NCT00491309	exercise and respiratory therapy with specific program for pulmonary hypertension (respiratory therapy, dumbbell training, ergometer training, mental training)	No intervention
The Effects of a Six-week Exercise Programme Undertaken by Women With Rheumatoid Arthritis. NCT02819830	A six-week supervised exercise training programme of two group sessions per week (scheduled for evenings, after typical working hours, approximately 12 patients per session). Each session lasts for approximately 70 minutes and includes a 5 minute warm up, 30 minutes of aerobic cycling exercise, 30 minutes of strength training, and a 5 minute cool down.	No intervention
Effectiveness and Safety of Physical Exercises in the Improvement of the Sleep Quality. Regarding Rheumatoid Arthritis (SRA). NCT01919645	Combined Training, including strength + aerobics.	No physical exercises
Exercise Training in Patients With Rheumatoid Arthritis and Cryotherapy (RhumatEx). NCT02855801	Arm 1: Experimental: constant exercise without cryotherapy Arm 2: constant exercise with cryotherapy Arm 3: intermittent exercise, no cryotherapy Arm 4: intermittent exercise and cryotherapy	
Improved Ability to Cope With Everyday Life Through a Person-centered Training Program in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis - PEP-walk Study. NCT02397798	Person-centered high-intense training three times a week under supervision (supervision two times a week) during 5 months	Introduction to health-enhancing physical activity, personalized exercise program to perform at home three times a week during 5 months
Effect of Moderate to High Intensity Aerobic Interval Training on Polysomnographic Measured Sleep in Patients With Rheumatoid Arthritis. A Randomized Controlled Trial. NCT01966835	High intensity aerobic interval training	No intervention

Search ongoing trials spondyloarthritis

1. ISRCTN registry

Search: spondyloarthritis (search text) AND ongoing trials

Hits: 9

2. ClinicalTrials.gov

Search: spondyloarthritis AND exercise (Filter: open studies)

Hits: 3

Ankylosing spondylitis

3. Nederlands trial register

Search: Ankylosing spondylitis

Hits: 4

4. EU Clinical Trials Register

Search: Spondyloarthritis AND exercise AND ongoing trials

Hits: 3

5. UK Clinical Trials Gateway

Search: Spondyloarthritis (filter 18-65+, recruiting and not-recruiting)

Hits: 18

6. International clinical trials registry platform

Search: Spondyloarthritis AND exercise OR physical therapy

Hits: 1

Potential eligible trials:

Title and trial number	intervention	Control
The Effect of Exercise on Disease Activity and Cardiovascular Risk for Patients With Axial SpondyloArthritis (ESpA). Intervention: exercise. Control: no exercise. Trial number: NCT02356874.	An exercise program for 40-60 minutes three times a week in 3 months. Twice a week the exercise sessions will be supervised by a physiotherapist and these sessions will consist of endurance and strength training	No intervention

Budget Impact Analyse: 'oefentherapie bij heup- en knieartrose'

1. Inleiding

In dit hoofdstuk wordt beschreven welk financieel effect het opnemen van oefentherapie bij heup- en knieartrose in het basispakket zal hebben op het Budgettair Kader Zorg (BKZ) (zie standpunt oefentherapie bij artrose van heup en knie, referentie 2016073684). De meer- of minderkosten die gepaard gaan met het uitbreiden van het basispakket met oefentherapie bij heup- en knieartrose worden uitsluitend bepaald vanuit het perspectief van het Budgettair Kader Zorg (BKZ). De tijdshorizon die hiervoor gehanteerd wordt, is vier jaar.

In het Verbetersignalement 'Zorg bij artrose van knie en heup' uit 2014 (zie referentie 2014050867) is eerder een besparing van ongeveer €34 miljoen per jaar geschat vanwege een potentiële reductie van het aantal heup- en knieprothese plaatsingen. Hierin wordt vanuit gegaan dat voornamelijk door consequentere inzet van het 'stepped care' principe, waar oefentherapie een belangrijk onderdeel van vormt, het aantal protheseplaatsingen bij beide vormen van artrose gereduceerd zou kunnen worden. Inmiddels heeft het Zorginstituut onderzoek laten uitvoeren naar de effectiviteit van oefentherapie bij heup- en knieartrose en concludeert dat oefentherapie bij deze twee aandoeningen inderdaad effectief is. Dit onderzoek heeft tevens voortschrijdend inzicht verschaft in enkele cijfers, zoals het percentage potentiële reducties van protheseplaatsingen, het percentage reductie van medicatiegebruik, etc., die gepaard gaan met de inzet van oefentherapie. Op basis van deze nieuwe studies, wijken de geschatte mogelijke besparingen vanwege de inzet van oefentherapie af van wat in het Verbetersignalement in 2014 wordt gerapporteerd.

2. Aantal patiënten

Voor het bepalen van het totaal aantal patiënten met heup- en knieartrose dat in aanmerking komt voor oefentherapie wordt gerekend met incidentie- en prevalentiecijfers van heup- en knieartrose en het percentage patiënten dat gebruik maakt van fysiotherapie bij deze aandoening. Vanwege gebrek aan cijfers rondom het gebruik van oefentherapie bij deze groep patiënten, wordt hier de aanname gemaakt dat het huidige gebruik van oefentherapie door patiënten met heup- en knieartrose ongeveer overeenkomt met het gebruik van fysiotherapie. De incidentie- en prevalentiecijfers van heup- en knieartrose in 2015, in Nederland, zijn gebaseerd op de recente cijfers van de website Volksgezondheidszorg.info van het RIVM¹. Cijfers rondom het gebruik van fysiotherapie bij artrose zijn gebaseerd op de zorgregistraties uit de eerste lijn van NIVEL. Voor wat betreft het gebruik van fysiotherapie wordt er geen onderscheid gemaakt tussen de locatie van artrose. Om die reden is de aanname gedaan dat de cijfers voor zowel heup- als knieartrose hetzelfde zijn. In tabel 1 worden deze cijfers weergegeven, uitgesplitst naar heup- en knieartrose.

¹ Prevalentie en aantal nieuwe gevallen van artrose, 2015. RIVM. Bereikbaar op [<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/artrose/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-en-aantal-nieuwe-gevallen-van-artrose>]

Tabel 1. Aantallen patiënten met heup- en knieartrose & percentage gebruik fysiotherapie bij artrose o.b.v. huisartsregistraties (2015)

	Heupartrose	Knieartrose
Incidentie	34.800	52.800
Prevalentie	381.200	546.100
Percentage patiënten gebruik fysiotherapie bij artrose	48	

Bron: RIVM, 2015; NIVEL, 2016

Uit de cijfers blijkt dat ongeveer de helft van patiënten met artrose gebruik maakt van fysiotherapie per jaar. Tijdens het hele ziektebeloop betreft dat zelfs 73 procent². Op basis van de trendcijfers over tien jaren gemeten (2004-2014) voor wat betreft het aantal patiënten met artrose, schatten wij dat het aantal personen met artrose gemiddeld met drie procent per jaar toeneemt³. Dit percentage is geschat door de gewogen (ongeveer tweederde van de artrosepatiënten is vrouw) gemiddelde stijging tussen 2004 en 2014 te berekenen voor mannen en vrouwen samen. Hierbij dient wel de kanttekening te worden geplaatst dat deze trendcijfers gebaseerd zijn op cijfers uit het Registratienet Huisartspraktijken Limburg (RHL), waarin 21 huisartspraktijken en ongeveer 65 huisartsen zijn vertegenwoordigd. Daarnaast dient de kanttekening te worden geplaatst dat hier geen onderscheid wordt gemaakt in de locatie van artrose. Wij zijn er dus ook vanuit gegaan, dat zowel het aantal patiënten met heup- als knieartrose ongeveer met drie procent per jaar zal toenemen. In tabel 2 worden deze schattingen weergegeven. De sterfte ten gevolge van artrose is relatief laag. In 2015 overleden 177 mensen aan alle gevallen van artrose. Dit aantal is derhalve laag, dat het weinig effect zal hebben op het budget en wordt daarom in deze budget impact analyse buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2. Verwachting aantal heup- en knieartrose patiënten & gebruik oefentherapie (2017-2020)

Jaar	Heupartrose				Knieartrose			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Aantal nieuwe patiënten (incidentie)	36.919 ^a	38.027	39.168	40.343	56.016 ^b	57.696	59.427	61.210
Aantal patiënten dat gebruik maakt van oefentherapie	17.721 ^c	18.253	18.801	19.365	35.850	36.925	38.033	39.174

Bron: RIVM, 2015 & NIVEL, 2016

a Voorbeeldberekening 1: incidentie heupartrose

jaar 2016: 34.800 (incidentie 2015) * 1,03 (jaarlijkse stijging incidentie)= 35.844

jaar 2017: 35.844 (incidentie 2016) * 1,03 (jaarlijkse stijging incidentie)= 36.919

b Voorbeeldberekening 2: incidentie knieartrose

jaar 2016: 52.800 (incidentie 2015) * 1,03 (jaarlijkse stijging incidentie)= 54.384

jaar 2017: 54.384 (incidentie 2016) * 1,03 (jaarlijkse stijging incidentie)= 56.016

c Voorbeeldberekening 3: aantal patiënten dat gebruik maakt van oefentherapie

Jaar 2017: 0,64 * 36.919= 23.628

² Hofstede et al. Variation in use of non-surgical treatments among osteoarthritis patient in orthopaedic practice in the Netherlands. BMJ Open. 2015;5 & GFK onderzoek Reumafonds (rapport wordt op www.reumafonds.nl gepubliceerd)

³ Poos et al. 'Trend in aantal nieuwe gevallen van artrose, 1990-2015' 2016. RIVM. Bereikbaar op [<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/artrose/cijfers-context/trends#node-trend-aantal-nieuwe-gevallen-van-artrose>]

3. Duur, frequentie & tarieven oefentherapie

Het beweegprogramma van patiënten met artrose bestond uit gemiddeld 10 zittingen van oefentherapie per patiënt over de jaren 2008 - 2012 en deze is constant gebleven over deze jaren⁴. Wij gaan daarnaast uit van minimaal 8 en maximaal 12 weken oefentherapie per patiënt met gemiddeld één zitting per week. Oefentherapie kan zowel individueel als in groepsverband worden aangeboden. Het is echter niet bekend wat de (gemiddelde) groepsgrootte is waarin oefentherapie wordt gegeven bij artrose. Om die reden hebben wij naast de kosten van individuele zittingen ook de kosten berekend van zittingen in groepsverband met twee uiteenlopende groepsgrootten. De intake en eventuele afsluiting zal wel altijd individueel geschieden. Tevens is het mogelijk dat een fysio- of oefentherapeut een 'beweegprogramma artrose' declareert in plaats van losstaande zittingen oefentherapie. Het was echter niet mogelijk een gemiddeld tarief voor 'beweegprogramma artrose' te schatten, omdat dit tarief afhankelijk is van de gesloten overeenkomst tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder en dus per overeenkomst kan verschillen.

Omdat niet bekend is wat de (gemiddelde) groepsgrootte zal zijn van een sessie oefentherapie bij heup- en knieartrose, worden de tarieven van een individuele zitting (maximaal tarief) en van oefentherapie bij een groep van 3 personen en bij een groep van 5-10 personen (minimaal tarief) weergegeven. De tarieven oefentherapie van de drie uiteenlopende groepsgrootten zijn gebaseerd op de gemiddelde tarieven (afgerond naar hele euro's) die de zorgverzekeraars Zilveren Kruis⁵, Menzis⁶, CZ⁷ en DSW⁸ hanteerden in 2016 en VGZ⁹ in 2015. De bovengenoemde gegevens worden samengevat in tabel 3.

Tenslotte valt het niet uit te sluiten dat patiënten gevraagd worden terug te komen voor zogenaamde 'boostersessies'. Echter, recentere studies laten tegenstrijdige resultaten zien daar waar het gaat om de effectiviteit van boostersessies.^{10,11} Verder onderzoek is nodig om boostersessie(s) mogelijk te implementeren in de praktijk, omdat er vooralsnog te weinig bewijs van de effectiviteit hiervan is. Om die reden gaan wij ervan uit dat het aantal patiënten dat terugkomt voor een boostersessie verwaarloosbaar klein is en dus een zeer klein effect zal hebben op het budget. De kosten van mogelijke boostersessies worden derhalve niet meegenomen in deze budget impact analyse.

⁴ Leemrijse CJ, Verberne LDM, Barten JA, Kooijman MK, Veenhof C, Swinkels ICS. Omvang en kenmerken oefentherapeutische zorg bij patiënten met artrose. Uit: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn [internet]. 2016

⁵ Vergoedingen niet-gecontracteerde zorg 2016: oefentherapie. Zilveren Kruis. Bereikbaar op [https://www.zilverenkruis.nl/zorgaanbieders/declareren/Paginas/tarieven-reglementen.aspx]

⁶ Tarievenlijst Oefentherapie 2016 Vrijgevestigde/Wlz-instellingen (profiel 2). Menzis. Bereikbaar op [https://www.menzis.nl/zorgaanbieders/zorgsoorten/paramedische-zorg/contractering/oefentherapeuten/tarieven-oefentherapie-vrijgevestigden/tarieven-oefentherapie-vrijgevestigden-2016]

⁷ Restitutie-tarievenlijst overige tarieven (2016). CZ. Bereikbaar op [https://www.cz.nl/~media/2016/voorwaarden/restitutie-tarievenlijst-overige-tarieven.pdf?rev=68090ec5-7e75-4c07-b95c-fbc4bb0b3e24]

⁸ Overzicht Tarieven Oefentherapie. DSW. 2016. Bereikbaar op: [https://web.dsw.nl/Consumenten/Vergoedingen/~media/documenten/DSW/Zorg/Oefentherapie/2016/Overzicht%20tarieven%20oefentherapie%202016%20DSW.pdf]

⁹ Zorgovereenkomst oefentherapie 2015 Vrijgevestigd. Coöperatie VGZ. Bereikbaar op [https://www.cooperatievgz.nl/sitecollectiondocuments/zorgovereenkomst%20oefen%202015%20vrijgevestigd.pdf]

¹⁰ Bennell KL, Kyriakides M, Hodges PW, Hinman RS. Effects of two physiotherapy booster sessions on outcomes with home exercise in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1680-7.

¹¹ Fitzgerald GK, Fritz JM, Childs JD, Brennan GP, Talisa V, Gil AB, Neilson BD, Abbott JH. Exercise, manual therapy, and use of booster sessions in physical therapy for knee osteoarthritis: a multi-center, factorial randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Aug;24(8):1340-9.

Tabel 3. Aantal zittingen oefentherapie bij artrose & tarieven oefentherapie

Gemiddeld aantal zittingen oefentherapie per patiënt	10
Maximaal aantal zittingen oefentherapie per patiënt	12
Minimaal aantal zittingen oefentherapie per patiënt	8
Tarief intake & onderzoek na verwijzing oefentherapie	€ 36
Tarief oefentherapie per individuele zitting	€ 32
Tarief oefentherapie bij groep van 3 personen	€ 24*
Tarief oefentherapie bij groep van 5-10 personen	€ 15*

Bron: NIVEL, 2016 & tarieven oefentherapie Zilveren Kruis, 2016; Menzis, 2016; CZ, 2016; DSW, 2016 & VGZ, 2015

* Tarieven voor groepen zijn per patiënt, per uur

4. Kosten oefentherapie

Voor het berekenen van de kosten van oefentherapie bij heup- en knieartrose over de jaren 2017-2020 worden drie scenario's geschetst, waarbij per scenario de groeps grootte van het aantal patiënten tijdens een zitting oefentherapie varieert en het aantal zittingen oefentherapie. Het is namelijk niet bekend hoe de verdeling van individuele zittingen versus zittingen in groepsverband (en de grootte van de groepen) van oefentherapie bij artrose zal zijn. Zoals onder paragraaf 3 vermeld, ontvangen patiënten tussen de 8 tot 12 zittingen oefentherapie. Om die reden worden de volgende drie scenario's geschetst:

- 1) 8 zittingen oefentherapie; tarief bij groep van 5-10 personen (laagste kostenscenario)
- 2) 10 zittingen oefentherapie; tarief bij groep van 3 personen (middelmatige kosten scenario)
- 3) 12 zittingen oefentherapie; tarief bij individuele zitting (maximale kosten scenario)

In tabel 4 hieronder worden de kosten per scenario en per jaar weergegeven bij heup- en knieartrose.

Tabel 4. Jaarlijkse kosten oefentherapie per scenario bij heup- en knieartrose 2017-2020 (miljoenen €)

Jaar	Scenario 1				Scenario 2				Scenario 3			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Heupartrose	2,8 ¹	2,8	2,9	3,0	4,9 ²	5,0	5,2	5,3	7,4 ³	7,7	7,9	8,1
Knieartrose	4,2	4,3	4,4	4,6	7,4	7,6	7,9	8,1	11,3	11,6	12,0	12,3
Totaal*	7,0	7,2	7,4	7,6	12,3	12,7	13,1	13,5	18,7	19,3	19,9	20,5

Voorbeeldberekening:

¹Scenario 1: Aantal patiënten dat gebruik maakt van oefentherapie (17.721) * (aantal zittingen oefentherapie (8) * tarief zitting oefentherapie (€15)) + (aantal patiënten (17.721) * tarief intake & onderzoek (€36))

²Scenario 2: Aantal patiënten dat gebruik maakt van oefentherapie (17.721) * (aantal zittingen oefentherapie (10) * tarief zitting oefentherapie (€24)) + (aantal patiënten (17.721) * tarief intake & onderzoek (€36))

³Scenario 3: Aantal patiënten dat gebruik maakt van oefentherapie (17.721) * (aantal zittingen oefentherapie (12) * tarief zitting oefentherapie (€ 32)) + (aantal patiënten (17.721) * tarief intake & onderzoek (€36))

* In de rij met totalen bevinden zich afrondingsverschillen

Op basis van de tarieven van 2015 en 2016 van oefentherapie en uitgaande van gelijkblijvende tarieven worden de jaarlijkse kosten van oefentherapie geschat op minimaal **€7,0 miljoen** tot maximaal **€18,7 miljoen** in het eerste jaar, tot minimaal **€7,6 miljoen** tot maximaal **€20,5 miljoen** in het vierde jaar. De

kosten van oefentherapie bij heup- en knieartrose volgens scenario 2 worden geschat op **€12,3 miljoen** in het eerste jaar en **€13,5 miljoen** in het vierde jaar.

5. Substitutie-effecten oefentherapie

De inzet van oefentherapie bij patiënten met heup- en knieartrose kan leiden tot substitutie van zorg voor deze groep patiënten: oefentherapie leidt namelijk mogelijk in meer of mindere mate tot uitstel of afstel van protheseplaatsingen en andere vormen van zorg voor patiënten met heup- en knieartrose. Hierdoor vindt er tevens een kostenverschuiving plaats. Deze substitutie-effecten worden voornamelijk bepaald op basis van de studies van Svege et al. (2015)¹², Christensen et al. (2015)¹³, Bennel et al. (2016)¹⁴ en Tan et al. (2016)¹⁵.

5.1 Reductie primaire prothesen

Op basis van de studie van Svege et al. (2015) is gebleken dat het aantal patiënten met heupartrose dat uiteindelijk een heupprothese krijgt 17 procent lager ligt in de interventiegroep (patiënten *met* oefentherapie) dan in de controlegroep (patiënten *zonder* oefentherapie) over een follow-up periode van 6,5 jaar. Gemiddeld is dit een daling van 2,6 procent (17/6,5) van het aantal patiënten met een heupprothese plaatsing per jaar. Tevens is uit deze studie gebleken dat oefentherapie bij patiënten met heupartrose een protheseplaatsing ongeveer 1,9 jaar (mediaan) kan uitstellen.

Voor wat betreft knieartrose lijkt het effect van oefentherapie op het uit- of afstellen van knieprothesen kleiner. Over een follow-up periode van twaalf maanden blijkt uit de studies van Christensen (2015) en Bennel (2016) dat het aantal knieprothese plaatsingen in de groep patiënten die oefentherapie heeft gekregen ongeveer 1,5 procent lager ligt dan in de groep zonder oefentherapie.

In tabel vijf wordt weergegeven hoeveel heup- en knieprothesen er in Nederland geplaatst worden, bij hoeveel patiënten met heup- en knieartrose deze geplaatst worden en wat de gemiddelde kosten per protheseplaatsing zijn. De data rondom de aantallen protheseplaatsingen zijn verkregen uit de LROI jaarverslagen van 2012 tot en met 2015. In het LROI jaarverslag van 2015 wordt vermeld dat 87 procent van de heupprothesen vanwege heupartrose zijn geplaatst in 2015 en 98 procent van de knieprothesen vanwege knieartrose.

De kosten van protheseplaatsingen worden bepaald per plaatsing en niet per patiënt. Bepaalde patiënten krijgen meerdere prothesen geplaatst (bilateraal bijvoorbeeld). Om die reden vermenigvuldigen wij het aantal protheseplaatsingen met het gemiddelde tarief en delen wij deze door het aantal patiënten. De gemiddelde tarieven zijn gebaseerd op de eigen declaratiedata van Zorginstituut Nederland, waarbij zowel de tarieven van protheseplaatsingen met en zonder verpleegdagen zijn meegenomen.

¹² Svege I., Nordsletten L., Fernandes L. (2015). *Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial*. *Ann Rheum Dis* 2015;74:164–169

¹³ Christensen R1, Henriksen M, Leeds AR, Gudbergson H, Christensen P, Sørensen TJ, Bartels EM, Riecke BF, Aaboe J, Frederiksen R, Boesen M, Lohmander LS, Astrup A, Bliddal H. (2015). *Effect of weight maintenance on symptoms of knee osteoarthritis in obese patients: A twelve-month randomized controlled trial*. *Arthritis Care Res*. 2015 May; 67(5): 640–650.

¹⁴ Bennell K.L., Ahamed Y, Jull G, Bryant C, Hunt M.A., Forbes A.B., Kasza J, Akram M, Metcalf B, Harris A, Egerton T, Kenardy J.A., Nicholas M.K., Keefe F.J. (2016). *Physical Therapist-Delivered Pain Coping Skills Training and Exercise for Knee Osteoarthritis*. *Arthritis Care Res*. 2016 May;68(5):590-602

¹⁵ Tan S.S, Teirlinck C.H., Dekker J, Goossens L.M., Bohnen A.M., Verhaar J.A., van Es P.P., Koes B.W., Bierma-Zeinstra S.M., Luijsterburg P.A., Koopmanschap M.A. (2016). *Cost-utility of exercise therapy in patients with hip osteoarthritis in primary care*. *Osteoarthritis and Cartilage* 24 (2016): 581-588

Tabel 5. Aantal & kosten primaire heup- en knieprothesen vanwege heup- en knieartrose (2015)

	Heupartrose	Knieartrose
Aantal primaire prothesen (2015)	25.054 (0,87 * 28.798)	26.411 (0,98 * 26.951)
Aantal patiënten met prothese(n) (2015)	24.144	21.159
Gemiddeld tarief plaatsing primaire prothese (2015) ¹⁶	€8.357	€8.999
Gemiddelde kosten per patiënt per plaatsing primaire prothese(n) (2015)	€8.672*	€11.233

Bron: LROI, 2015; Open DIS data, 2015 & gegevens Zorginstituut Nederland, 2016

* Rekenvoorbeeld gemiddelde kosten per patiënt:

(Aantal primaire prothesen (25.054) * Gemiddeld tarief plaatsing primaire prothese (€ 8.357)) / aantal patiënten met prothesen (24.144) = €8.672

5.2 Substitutie-effect heup- en knieprothese door oefentherapie

Zoals onder 5.1 wordt vermeld, blijkt uit de studie van Svege et al. (2015) dat de inzet van oefentherapie mogelijk het aantal patiënten met heupprothese plaatsingen met gemiddeld 2,6 procent per jaar kan reduceren. De studies van Christensen (2015) en Bennel (2016) laten op hun beurt zien dat zo'n 1,5 procent minder patiënten met knieartrose per jaar een prothese geplaatst krijgen vanwege oefentherapie. Volgens de studie van Svege et al. (2015) blijkt dat na een follow-up periode van 6,5 jaar, 57 procent van de patiënten in de controlegroep een heupprothese kreeg geplaatst, terwijl dit in de interventiegroep bij 40 procent van de patiënten het geval was. Jaarlijks is dit gemiddeld 8,77 procent van de patiënten zonder oefentherapie en 6,15 procent van de patiënten met oefentherapie. Voor knieartrose geldt op basis van de bovengenoemde studies, dat in de groep zonder oefentherapie maximaal 3,1 procent van de patiënten een knieprothese krijgt tegenover maximaal 1,6 procent van de patiënten in de groep met oefentherapie.

Uitgaande van deze percentages en het aantal patiënten dat gebruik zal maken van oefentherapie bij heup- en knieartrose (tabel 2), zijn de potentiële reducties in het aantal patiënten met protheseplaatsingen berekend en de besparingen die daarmee gepaard gaan. De reductie van het aantal patiënten met een protheseplaatsing is berekend door uit te gaan van dezelfde groep patiënten die gebruik zal maken van oefentherapie (tabel 2) in het geval dat deze groep geen oefentherapie zou hebben gehad (8,77 procent van de patiënten per jaar krijgt een prothese) en in het geval dat deze groep wel oefentherapie zou hebben gehad (6,15 procent van de patiënten per jaar krijgt een prothese). Door het absolute verschil tussen beide groepen te nemen en te vermenigvuldigen met de gemiddelde kosten per patiënt voor een primaire protheseplaatsing, hebben wij de totale besparing per jaar berekend.

Deze cijfers worden weergegeven in tabel 6 hieronder.

¹⁶ Gegevens Zorginstituut Nederland, 2016

Tabel 6. Besparing kosten protheseplaatsingen bij heup- en knieartrose vanwege oefentherapie 2017 – 2020 (miljoenen €)

Jaar	Heupartrose				Knieartrose			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Aantal patiënten met een primaire prothese dat geen oefentherapie krijgt	1.554 ¹	1.601	1.649	1.698	834 ³	859	884	911
Aantal patiënten met een primaire prothese dat wel oefentherapie krijgt	1.090 ²	1.123	1.156	1.191	430 ⁴	443	456	470
Verschil aantal patiënten met primaire prothesen zonder en met oefentherapie	464 ⁵	478	493	507	403	415	428	441
Besparing primaire prothesen(miljoenen €)	4,0	4,1	4,3	4,4	4,5	4,7	4,8	5,0

Rekenvoorbeelden:

¹ 0,0877 * aantal patiënten met primaire prothese zonder oefentherapie (17.721) = 1.554

² 0,0615 * aantal patiënten met primaire prothese met oefentherapie (17.721) = 1.090

³ 0,031 * aantal patiënten met primaire prothese zonder oefentherapie (26.888) = 834

⁴ 0,016 * aantal patiënten met primaire prothese met oefentherapie (26.888) = 430

⁵ verschil aantal patiënten met primaire prothese met en zonder oefentherapie (464) * gemiddelde kosten per patiënt voor plaatsen primaire prothesen (€8.672) = €4.026.352

Tabel 7. Totale besparing protheseplaatsingen bij heup- en knieartrose vanwege oefentherapie 2017 – 2020 (miljoenen €)

Heup- en knieartrose				
Jaar	2017	2018	2019	2020
Besparing primaire prothesen (miljoenen €)	8,5*	8,8	9,1	9,4

* Rekenvoorbeeld totale besparing op protheseplaatsingen:

2017: besparing heupprothesen (4,0 miljoen) + besparing knieprothesen (4,5 miljoen)

De totale besparing op protheseplaatsingen vanwege de inzet van oefentherapie bij heup- en knieartrose patiënten wordt geschat tussen de €8,5 miljoen in het eerste jaar tot €9,4 miljoen in het vierde jaar.

5.3 Substitutie-effecten overige zorg

Daarnaast heeft oefentherapie bij patiënten met heup- en knieartrose mogelijk ook nog substitutie-effecten op andere vormen van zorg dan protheseplaatsingen. Tan et al. (2016) hebben onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van oefentherapie bij heupartrose. In hun artikel wordt per zorgvorm weergegeven hoeveel kosten er worden gemaakt in de interventiegroep (heupartrose patiënten met oefentherapie) tegenover de controlegroep (heupartrose patiënten zonder oefentherapie). Het verschil tussen beide groepen in de voor de budget impact analyse relevante kosten wordt weergegeven in tabel 8. Er wordt in de studie van Tan et al. (2016) geen onderscheid gemaakt tussen heup- en knieartrose, dus om die reden gaan we uit van dezelfde kostenverschillen bij beide aandoeningen. Alleen het effect van oefentherapie op het gebruik van medicatie wordt bij heupartrose uitgesloten, omdat Svege et al. (2015) hierop geen effect hebben gevonden. Bij patiënten met knieartrose is er wel een effect gevonden van oefentherapie op het gebruik van medicatie (Bennel et al., 2016). De kosten zijn gebaseerd op gegevens uit 2011. Om die reden wordt er gecorrigeerd voor het prijspeil van 2015. In tabel 10 wordt tenslotte het totale substitutie-effect door overige besparingen weergegeven.

Tabel 8. Besparing overige zorgkosten bij heup- en knieartrose patiënten met en zonder oefentherapie per patiënt 2011 (€)

	Heupartrose	Knieartrose
	Verschil kosten oefentherapie vs geen oefentherapie	Verschil kosten oefentherapie vs geen oefentherapie
Polibezoeken medisch specialist	17,3	17,3
Huisartsbezoeken	7,5	7,5
Nsaids	Geen effect	2,6
Overige medicatie	Geen effect	18,8
Hulpmiddelen	24,1	24,1
Thuiszorg	117,8	117,8
Revalidatiearts	10,2	10,2
Totaal verschil	176,9	198,3
Verschil na correctie CPI 2015	188,8	211,7

Bron: Tan et al., 2016; CBS, 2016

Tabel 9. Totale besparing overige zorg door oefentherapie bij heup- en knieartrose 2017-2020 (miljoenen €)

Jaar	Heupartrose				Knieartrose			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Besparing	3,3*	3,4	3,5	3,7	5,7	5,9	6,0	6,2

* Rekenvoorbeeld: Verschil totale kosten heupartrose tabel 8 (188,8) * aantal patiënten met oefentherapie tabel 2 (17.721) = €3.345.725

6. Totale budget impact

In de tabellen 10-12 hieronder, wordt de budget impact van het vergoeden van oefentherapie bij heup- en knieartrose vanuit de basisverzekering per scenario weergegeven. Tabel 13 geeft de totale budget impact van heup- en knieartrose samen weer over de jaren 2017-2020.

De totale budget impact van oefentherapie bij artrose wordt geschat op een besparing van minstens €1,1 miljoen in het eerste jaar tot minstens €1,2 miljoen in het vierde jaar. Volgens de schattingen zal de budget impact extra kosten van ten hoogste €10,6 miljoen in het eerste jaar en €11,6 in het vierde jaar betekenen. Tenslotte wordt op basis van scenario 2 geschat dat de inzet van oefentherapie bij artrose een bedrag van ongeveer €5,3 miljoen in het eerste jaar tot €5,8 miljoen in het vierde jaar zal besparen.

Tabel 10. Besparing scenario 1 oefentherapie bij heup- en knieartrose 2017-2020 (miljoenen €)

Jaar	Heupartrose				Knieartrose			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Kosten oefentherapie	2,8	2,8	2,9	3,0	4,2	4,3	4,4	4,6
substitutie prothesen	-4,0	-4,1	-4,3	-4,4	-4,5	-4,7	-4,8	-5,0
substitutie overig	-3,3	-3,4	-3,5	-3,7	-5,7	-5,9	-6,0	-6,2
Besparing	4,6	4,7	4,9	5,0	6,0	6,2	6,4	6,6

Tabel 11. Besparing scenario 2 oefentherapie bij heup- en knieartrose 2017-2020 (miljoenen €)

Jaar	Heupartrose				Knieartrose			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Kosten oefentherapie	4,9	5,0	5,2	5,3	7,4	7,6	7,9	8,1
substitutie prothesen	-4,0	-4,1	-4,3	-4,4	-4,5	-4,7	-4,8	-5,0

substitutie overig	-3,3	-3,4	-3,5	-3,7	-5,7	-5,9	-6,0	-6,2
Besparing	2,5	2,6	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0	3,1

Tabel 12. Besparing scenario 3 oefentherapie bij heup- en knieartrose 2017-2020 (miljoenen €)

Jaar	Heupartrose				Knieartrose			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
Kosten oefentherapie	7,4	7,7	7,9	8,1	11,3	11,6	12,0	12,3
substitutie prothesen	-4,0	-4,1	-4,3	-4,4	-4,5	-4,7	-4,8	-5,0
substitutie overig	-3,3	-3,4	-3,5	-3,7	-5,7	-5,9	-6,0	-6,2
Besparing	0,07	0,07	0,08	0,08	1,1	1,1	1,1	1,2

Tabel 13. Totale besparing oefentherapie bij heup- en knieartrose 2017-2020 per scenario (miljoenen €)

Heup- en knieartrose				
Jaar	2017	2018	2019	2020
Opbrengsten scenario 1	10,6	11,0	11,3	11,6
Opbrengsten scenario 2	5,3	5,4	5,6	5,8
Opbrengsten scenario 3	1,1	1,2	1,2	1,2

7. Overige opmerkingen

Deze budget impact analyse is opgesteld door bepaalde aannames te maken, die (momenteel) in de praktijk niet of zeer moeilijk te controleren of te kwantificeren zijn. Hieronder worden een aantal punten opgesomd, waar in deze BIA geen rekening is gehouden, maar die wel mogelijk van invloed zijn op de kosten danwel besparingen op het BKZ. De daadwerkelijke financiële gevolgen van het vergoeden van oefentherapie bij heup- en knieartrose vanuit de basisverzekering zullen de komende jaren middels een evaluatie worden onderzocht

- Artrosepatiënten met aanvullende verzekering

In deze budget impact analyse is geen rekening gehouden met het feit dat een deel van het substitutie-effect ook in de huidige praktijk al wordt bereikt. Een deel van de patiënten met heup- en of knieartrose krijgt oefentherapie namelijk vergoed vanuit de aanvullende verzekering. Welk deel van de patiënten dat betreft en in welke mate dit gebeurt is moeilijk in te schatten, omdat wij onvoldoende zicht hebben op de inhoud van de aanvullende verzekeringen van deze groep patiënten. Daarnaast kan het zo zijn dat de fysio- en of oefentherapie door patiënten wordt ingezet ten behoeve van een andere aandoening vanuit de aanvullende verzekering. Onze ramingen, met een fluctuatie qua aantal behandelingen en qua groepsgrootte van de zittingen oefentherapie, geven dus een maximale besparing weer.

- Aanspraak extra patiënten

In het verlengde van het punt hierboven (patiënten met aanvullende verzekering), zouden er mogelijk meer patiënten gebruik maken van oefentherapie dan in de huidige situatie. De patiënten zonder aanvullende verzekering in de huidige situatie zullen mogelijk in de nieuwe situatie wel aanspraak gaan maken op oefentherapie, wanneer deze vanuit de basisverzekering vergoed wordt. Hoe groot dit aandeel patiënten is, is niet op voorhand in te schatten. Bij ons is slechts bekend dat zo'n 16 procent van de totale Nederlandse verzekerden geen aanvullende verzekering had in 2016¹⁷. Daarnaast is te lezen in de 'Voortgangsrapportage twee jaar na publicatie Verbetersignalement zorg voor artrose knie en heup' (zie referentie

¹⁷ Marktscan Zorgverzekeringsmarkt 2016, NZa: pagina 37

2016071899)¹⁸ dat de richtlijnen van heup- en knieartrose worden herzien, waarin meer aandacht is voor stepped care, de verwijscriteria worden aangescherpt en er meer aandacht is voor gedeelde besluitvorming en patiëntvoorlichting bij deze patiëntengroep. Deze ontwikkelingen kunnen ertoe leiden dat een groter aantal patiënten met heup- en knieartrose aanspraak zal maken op oefentherapie dan in de huidige situatie.

- Eigen risico

In deze BIA is geen rekening gehouden met het eigen risico van patiënten. Wij weten namelijk niet bij welk deel van de patiënten met heup- en knieartrose en in welke mate het eigen risico wordt ingezet ten behoeve van artrose.

- Afstel primaire prothesen

De mogelijke kostenbesparing vanwege het afstellen van primaire protheseplaatsingen worden in deze BIA niet meegenomen. Uit de studie van Svege et al.(2015) blijkt dat oefentherapie het plaatsen van een heupprothese met 1,9 jaar kan uitstellen. De gemiddelde leeftijd bij het plaatsen van een primaire prothese ligt rond de 68 jaar. Voor bepaalde patiënten, die tussentijds komen te overlijden, zal dit uitstel uiteindelijk leiden tot afstel van protheseplaatsingen.

- Reductie revisieprothesen

Er worden ook revisieprothesen geplaatst bij patiënten met heup- en knieartrose. Uit het LROI jaarverslag van 2015¹⁹ blijkt dat het cumulatieve 5-jaars revisiepercentage van het totaal aantal geplaatste heupprothesen ongeveer 3,5 procent is over de jaren 2007-2015 voor de diagnose heupartrose. Gemiddeld is dat een revisiepercentage van 0,5 procent per jaar. Voor knieartrose geldt een cumulatief revisiepercentage van ongeveer 4,5 procent over de periode 2007-2015. Dat is een gemiddeld revisiepercentage van 0,64 procent per jaar. Dit aantal is derhalve laag dat de reductie van de 1-jaars revisieprothesen, dat gepaard zal gaan met het uitstellen of afstellen van de primaire protheseplaatsing, een klein effect zal hebben op het BKZ. Om die reden worden de mogelijke besparingen op de (korte termijn) revisieprothesen niet meegenomen in deze analyse.

Daarnaast is de levensduur van een heup- of knieprothese gemiddeld tien tot vijftien jaar. Gezien onze tijdshorizon van vier jaar, nemen wij de mogelijke reducties in het aantal revisies van de prothesen geplaatst vanwege het verstrijken van de levensduur ook niet mee in de berekening van deze budget impact analyse.

- Overige tarieven oefentherapie

In onze BIA zijn we uitgegaan van een beperkt aantal tarieven die gedeclareerd kunnen worden bij zittingen van oefentherapie (intake & onderzoek en zittingen bij één, drie en vijf tot tien personen). Er bestaan echter meerdere typen tarieven die in rekening kunnen worden gebracht, zoals een 'lange zitting oefentherapie', 'Individuele zitting reguliere oefentherapie met toeslag voor behandeling aan huis', etc.

¹⁸ Voortgangsrapportage twee jaar na publicatie Verbetersignaleмент zorg voor artrose knie en heup. Zorginstituut Nederland, 2016. Referentie: 2016071899

¹⁹ LROI-Rapportage 2015: blik op uitkomsten. Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten, 2016 [bereikbaar op: <http://www.lroi-rapportage.nl/media/pdf/PDF%20Online%20LROI-Rapportage%202015.pdf>]

- Dezelfde aannames voor heup- en knieartrose

Tenslotte zijn wij bij een aantal getallen ervan uit gegaan dat dezelfde cijfers en percentages, zowel betrekking hebben op patiënten met heup- als knieartrose. Dit zijn weliswaar twee dezelfde aandoeningen, maar op een andere locatie, die een ander beloop en patiëntenpopulatie kennen.

Bijlage 8 – Ontvangen consultatiereacties

Het Zorginstituut heeft het conceptrapport voorgelegd aan de volgende belanghebbende partijen:

- Koninklijk Nederland Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF);
- Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM);
- Stichting Keurmerk Fysiotherapie (SKF);
- Patiëntenfederatie Nederland;
- Ieder(in);
- Reumafonds;
- Poly-Artrose Lotgenoten Vereniging;
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG);
- Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV);
- Federatie Medisch Specialisten (FMS);
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV);
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR);
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN);
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN);
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA);
- Nederlandse Zorgautoriteit (NZa);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

Van de volgende partijen is een reactie op het conceptadvies ontvangen: NVN, VRA, SKF, ZN, NZa, NHG, NOV, een gezamenlijke reactie van KNGF, NVR, VvOCM, Reumafonds en NHPR (Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie) en een gezamenlijke reactie van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars en de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHB en NVHP).



Zorginstituut Nederland
Sector Zorg

Per e-mail:

Referentie TdW/17-0210
Betreft Reactie NVN op conceptrapport Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval
Datum 17-02-2017

Geachte heer De W

Hierbij ontvangt u het commentaar van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) op het conceptrapport Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval. Het commentaar is enkel gericht op het gedeelte van het conceptrapport over het radiculair syndroom (hernia) op bladzijde 35-39.

In dit gedeelte van het rapport wordt met name beweerd dat een radiculair syndroom met motore verschijnselen weinig voorkomt, wat op basis van naleving van de CBO richtlijn 2008 en de NHG standaard 2015 getracht wordt te verklaren. Hierover worden enkele opmerkingen gemaakt die, naar onze mening, niet overeen komen met de neurologische praktijk en bovendien juist in tegenspraak lijken te zijn met het wetenschappelijk bewijs dat hiervoor is. Een voorbeeld hiervan staat in de tekst op pagina 35:

1^e alinea;

De verwachting is dat dit in een groot aantal gevallen daadwerkelijk zal leiden tot verwijzing voor operatief ingrijpen.

2^e alinea;

Immers, een groot aantal van deze patiënten wordt eerst naar de neuroloog verwezen en een groot deel daarvan wordt vervolgens geopereerd.

De conclusie uit wetenschappelijk onderzoek is echter dat neurochirurgische interventie geen invloed heeft op (de kans) op herstel van motore uitval. Wel is aangetoond dat bij het ontbreken van spontaan herstel van pijn, de periode met pijn bekort wordt door neurochirurgische interventie middels herniotomie.

In het algemeen is in de neurologische praktijk derhalve aanhoudende radiculaire pijn (langer dan 6-12 weken) juist de reden om neurochirurgische interventie te overwegen en niet zozeer motore uitval. Patiënten met lumbaal radiculair syndroom met motore uitval vormen wel een groep patiënten die zeer regelmatig op de polikliniek neurologie gezien worden.



De reactie kan als volgt worden samengevat; patiënten met LRS met motore uitval worden vaker door de neuroloog gezien dan patiënten met LRS zonder motore uitval. Echter, beide groepen worden veel gezien.

Duidelijke (progressieve) motore uitval kan een reden zijn voor operatie, dit is echter geen harde indicatie en het is niet bewezen dat een operatie iets doet op de motore uitval, wel op de pijn.

Wij hopen u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,
namens het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie,

Dr. S.C. Tromp,
voorzitter

Zorginstituut Nederland
Sector Zorg
T.a.v. dhr J. de W
Postbus 320
1110 AH Diemen



Utrecht, 20 februari 2017

Kenmerk: TBL/hw/17.020

Betreft: Reactie VRA op conceptrapport fysio- en oefentherapie bij artrose

Geachte heer De W,

Wij ontvingen van u het conceptrapport: 'Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval' ter consultatie.

Onderstaand onze reactie hierop.

Conceptrapport Fysio- en oefentherapie.

1. Heup- en knie artrose

Wij delen de mening van het Zorginstituut dat er op basis van de beschikbaar gestelde literatuur voldoende bewijs is voor de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie (door fysio- of oefentherapeut) bij heup- en knie artrose. Over het precieze aantal behandelsessies valt te discussiëren; in uw rapport adviseert u om maximaal 12 behandelsessies (gedurende 6-12 weken) in het basispakket op te nemen. Ons advies is om het aantal behandelingen mee te nemen in de evaluaties die uitgevoerd zullen worden.

2. Reumatoïde artritis (RA)

In het rapport geeft u aan dat er op basis van de evidence onvoldoende bewijs is voor effectiviteit van (kortdurende) oefentherapie bij RA. U geeft al aan dat er weliswaar veel onderzoek is gedaan maar dat het grote probleem de vaak zwakke studies zijn, met onduidelijke uitkomstmaten, en een grote variabiliteit van de studiepopulaties e.a. Wij onderschrijven dit probleem.

Ook merkt u in uw rapportage op dat er inmiddels eigenlijk twee soorten RA populaties zijn: de patiëntengroep met lang bestaande RA met forse schade aan gewrichten en veel beperkingen en daarnaast de groep van meer recent gediagnostiseerde en met de nieuwste middelen behandelde RA-patiënten die veel minder pijn ervaren en veel minder gewrichtsschade hebben.

Wij zouden willen adviseren dat er bij de uitvoering van uw advies ook rekening gehouden wordt met dit verschil en dat patiënten uit de eerste groep, de patiënten met ernstige gevolgen van de vaak al lang bestaande RA, de mogelijkheid krijgen om beperkt gebruik te maken van fysio- en oefentherapie. Ondanks het gebrek aan een goede methodologische onderbouwing

zijn er ons inziens voldoende aanwijzingen voor effect van fysio- en oefentherapie op de zachtere uitkomstmaten zoals welbevinden, pijn, e.d. bij ernstig aangedane patiënten.

U beschrijft dit ook in uw achtergrondrapportage op blz. 28 waar onder 3.7 staat: *Experts benadrukken dat oefenen een belangrijk element in het zorgpad voor RA patiënten is, ondanks de bevinding dat er weinig bewijs is en dit niet specifiek genoeg omschreven staat in richtlijnen.*

Het kunnen verkrijgen van kortdurende behandelingen (bijv. 6 behandelingsessies) maar met de mogelijkheid om dit binnen het jaar te herhalen zou voor deze patiënten wenselijk zijn.

Wij zouden daarom het onder voorwaarden opnemen in het basispakket van gesuperviseerde oefentherapie bij RA-patiënten met ernstige functionele beperkingen en comorbiditeit (VT) toejuichen. In tegenstelling tot hetgeen u hierover schrijft is er ons inziens geen reden om hierbij voor langdurige oefentherapie te kiezen.

3. Spondyloartritis (SpA)

In uw rapport concludeert u dat er onvoldoende bewijs is om gesuperviseerde oefentherapie te beschouwen als bewezen effectieve behandeling bij SpA.

Ook bij deze patiëntengroep doet zich het probleem voor dat de studies vaak klein en methodologisch zwak zijn met een grote van variabiliteit in de populaties, uitkomstmaten en opzet.

Naar onze mening is er ook bij deze patiëntengroep een categorie ernstig aangedane patiënten die toegang zou moeten krijgen/houden tot een beperkt aantal behandelingsessies in het basispakket. Het zou voor deze groep als ook voor de patiënten met RA wenselijk zijn als niet de ziekte zelf (de diagnose) maar de ernst van de beperkingen het leidend criterium was voor het recht op een beperkt aantal sessies gesuperviseerde oefentherapie.

Ons advies is om te overwegen ook bij patiënten met SpA gesuperviseerde oefentherapie onder voorwaarden toe te laten tot het basispakket met een evaluatie en tevens hierbij te zoeken naar meetinstrumenten om de ernst van de beperkingen vast te stellen en als criterium toe te passen.

Het opstellen van zorgstandaarden zoals u in uw rapport beschrijft als wenselijk, is ook ons inziens zeer gewenst om tot consensus te komen en op deze manier de juiste zorg in de juiste mate aan de juiste patiënt te geven.

4. Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Wij delen uw mening dat er weinig evidence is voor effectiviteit van gesuperviseerde oefenen en fysiotherapie bij deze patiëntengroep en dat de meeste patiënten met motorische uitval naar de neuroloog verwezen worden.

Uw mening dat onderzoek naar effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten zich beter kan richten op de indicaties specifieke rugklachten en hernia zonder motorische uitval wordt door ons gedeeld.

5. Fysio- en oefentherapie bij verschillende rugaandoeningen (hernia zonder motorische uitval, specifieke lage rugklachten)

In uw rapportage geeft u aan dat er uit de studie van het College voor Zorgverzekeringen (2011) aanwijzingen komen dat oefentherapie (< 3 maanden) met aandacht voor gedragsverandering conform het biopsychosociaal model ter behandeling van chronische specifieke lage rugklachten in beginsel een effectieve behandeling is, die voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Naar ons idee past het niet in het kader van deze rapportage die betrekking heeft op 'hernia met en zonder motorische uitval' om advies te geven over fysio- en oefentherapie bij specifieke (lage) rugklachten omdat deze aandoening separaat beoordeeld dient te worden.

Over specifieke rugklachten bestaat inmiddels zeer veel literatuur; er zijn talloze studies van voldoende populatiegrootte en goede methodologische kwaliteit die de effectiviteit van oefentherapie, educatie, en andere behandelwijzen zoals multidisciplinaire revalidatiebehandeling onderzocht hebben.

In ons antwoord gaan wij hier dan ook niet verder in op de wenselijkheid van of de wetenschappelijke onderbouwing voor fysio- en oefentherapie bij patiënten met (lage) rugklachten.

Wij delen uw mening dat patiënten met een hernia zonder motorische uitval niet automatisch fysiotherapeutische behandeling behoeven maar tekenen hierbij aan dat deze patiënten vrijwel altijd rugklachten hebben en houden. Het is ons inziens niet zinvol om de groep patiënten onder de noemer 'hernia zonder motorische uitval' te onderscheiden van de groep 'specifieke (lage) rugklachten'.

Het zou beter zijn om een zorgstandaard te ontwikkelen waarin beide 'aandoeningen' die wellicht meer een continuüm vormen dan medisch te onderscheiden aandoeningen, worden beschreven.

Wij onderschrijven uw aanbeveling om te kijken naar effectiviteit, kosteneffectiviteit en substitutie-effecten bij deze omvangrijke patiëntengroep, waarbij een stepped care model wellicht bruikbaar is.

Hierbij onderschrijven wij nadrukkelijk uw aanbeveling om bij dergelijk onderzoek naar kosteneffectiviteit ook de maatschappelijke effecten zoals ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid e.d. te betrekken en niet alleen een afweging op basis van de korte termijn kosten te maken.

Achtergrondrapportages effectiviteit oefentherapie bij RA en SpA, Deelrapport oefentherapie bij heup- en knieartrose, systematische reviews door Panaxea.

Zoals u zult begrijpen is er geen inhoudelijke beoordeling gedaan van de omvangrijke literatuur waarop de aanbevelingen zijn gedaan.

De methodologische aanpak komt ons gedegen voor en er zijn geen aanwijzingen dat er sprake is van een systematische fout waardoor relevante literatuur gemist is. Ook de lopende studies zijn door Panaxea meegenomen in hun onderzoek en advies.

De gebruikte uitkomstmaten en meetinstrumenten, m.n. bij het advies over knie- en heupartrose, zijn ons inziens juist en relevant.

Bij de overige aandoeningen kunnen op basis van de literatuur, zoals boven al benoemd, onvoldoende 'harde' bewijzen voor effectiviteit worden gevonden en verdient verder onderzoek aanbeveling.

In zijn algemeenheid zijn de principes van Randomized Clinical Trials (RCT's) niet goed bruikbaar gebleken bij minder frequent voorkomende aandoeningen (bijv. Marfan en Haemofilie).

Overige adviezen

Bij de ontwikkeling van zorgstandaarden moet ons inziens aandacht geschonken worden aan de zogenaamde FITT criteria: op welk moment, op welke indicatie en gedurende welke tijd dient een interventie ingezet te worden. Hierbij moet niet alleen de medische diagnose leidend zijn maar ook, of misschien wel juist, de mate van functionele beperkingen en de ziektelast.

Tevens verdient het aanbeveling om liefst functionele doelen op te stellen waaraan in de therapie gewerkt dient te worden en welke geëvalueerd kunnen worden om het effect van de therapie vast te stellen.

Met vriendelijke groet,
namens bestuur VRA

T. Blom-Luberti,
Secretaris VRA



Reactie Stichting Keurmerk Fysiotherapie

Geachte heer De W.,

Hierbij stuur ik u de reactie van de Stichting Keurmerk Fysiotherapie op de consultatie over Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis (RA) en spondyloartritis (SpA) en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval, als aanvulling op de gezamenlijke brief van KNGF, NHPR, NVR, Reumafonds, en de VVOCM.

Wij zien het als een positieve ontwikkeling dat het Zorginstituut Nederland de meerwaarde van Fysiotherapie erkend in de fysio- en oefentherapeutische behandeling van patiënten met voornoemde aandoeningen, zowel in financieel economische als in de zin van kwaliteit van leven voor de patiënt.

Wij sluiten aan bij de kritische kanttekeningen in de brief van het KNGF, NHPR, NVR, Reumafonds en de VVOCM over de methodologie van het verrichte literatuuronderzoek. Door het systematisch niet includeren van studies op ons inziens oneigenlijke gronden worden er onjuiste conclusies getrokken. Dit geldt met name voor de aandoeningen reumatoïde artritis (RA) en spondyloartritis (SpA).

Wij zien dit concept advies als een goede eerste stap maar vinden dat er nog nader moet worden beschreven welke randvoorwaarden worden gehanteerd bij het advies en benoemen daarom hieronder een aantal punten van aandacht:

1. Alvorens over te gaan tot het vaststellen van het aantal benodigde zittingen die voor vergoeding in de basisverzekering in aanmerking komen, is het noodzakelijk een aantal randvoorwaarden duidelijk te hebben. Dit geldt met name daar waar het artrose van de heup of knie betreft. Geldt de aanspraak op deze vergoeding eenmalig of jaarlijks? Geldt dit per persoon of per gewricht (heup, knie, links, rechts)? Wat zijn de start en stopcriteria waarbinnen patiënten in aanmerking komen voor de vergoeding?

Uiteindelijk is bij vrijwel iedereen knie- of heup artrose radiologisch vast te stellen. Het niet vaststellen van deze criteria betekent onvoldoende kadering van de patiëntengroep. Dit herbergt het risico in zich van overbehandeling met nadelige gevolgen voor opname van Fysio en Oefentherapie in de basisverzekering op de lange termijn.

2. In de berekeningen is niet meegenomen dat de patiënt bij aanspraak vanuit de basisverzekering zijn/haar eigen risico betaalt. Stel dat de patiënt een aanvullende verzekering heeft (dat geldt nog altijd voor de meeste patiënten) en weinig tot geen kosten in de BV maakt (voor artrose zelf maak je nauwelijks kosten; alleen voor pijnstillers mogelijk) dan betaalt hij zowel voor deze verzekering als ook het eigen risico voor de behandelingen oefentherapie uit de BV. We moeten ons afvragen of dit door patiënten wordt gewaardeerd.

3. De ontwikkeling van dit advies lijkt los te staan van het bestuurlijke akkoord rond kwaliteit en diverse initiatieven in het veld, zoals minimale datasets voor klinimetrie, databases met outcome variabelen en de ontwikkeling van prognostische profielen als alternatief voor aandoeningsgebaseerde coderingen. Het verdient aanbeveling deze initiatieven te koppelen aan het advies, of tenminste op te nemen in een strategisch plan voor de middellange termijn.

Wij zien uit naar het vervolg van dit traject.

Reactie ZN

B. F.

Van: H. O.

Verzonden: vrijdag 17 februari 2017 14:24

Aan:

CC:

Onderwerp: Re: Consultatie conceptrapport Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Geachte heer de W., beste J.,

In dit bericht ontvang je de reactie vanuit zorgverzekeraars op jullie conceptrapport: 'Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval'.
Met dank voor de gelegenheid,
Vriendelijke groet,

H. O.

Algemene opmerkingen:

- In de rapporten wordt slechts over de interventie oefenherapie gesproken (door fysio- of oefentherapeut). Over het algemeen zien we dat er meerdere interventies worden gecombineerd in een behandeling, zoals tractie, mobilisatie, zelfmanagement en oefenherapie. Mogen wij concluderen dat de overige interventies als niet bewezen effectief kunnen worden beschouwd?

Rapport Artrose:

- In navolging van de huidige vragenstroom omtrent de nieuwe aanspraak Claudicatie, zouden wij graag een verduidelijking willen zien van de voorgestelde aanspraak. Zijn deze 12 behandelingen eens per leven, of één keer per jaar?

Daarnaast krijgen mensen, wanneer ze eenmaal artrose hebben, dit vaak op meerdere locaties. Hoe dient er om te worden gegaan met de aanspraak wanneer er sprake is van artrose linkerknie, artrose rechterknie, artrose linkerheup en artrose rechterheup? Zijn dit 4x12 behandelingen? Of is dit afhankelijk van het tijdstip van diagnosticering? Wat is een redelijke termijn van het behoud van effect van een behandelreeks van 12 behandelingen?

- Diagnosestelling: mogen wij stellen dat de diagnosestelling artrose heup/knie minimaal door de huisarts of medisch specialist gedaan dient te worden? En hoe dient deze diagnose vastgesteld te worden?

- In de kostenanalyse lijken de tarieven gebaseerd te zijn op het gemiddelde van de hoogste tarieven van de vijf grootste zorgverzekeraars. Mogelijk kan in de toelichting 21 een verduidelijking komen dat er gerekend is met de hoogste tarieven, omdat de meeste zorgaanbieders deze bedragen niet zullen herkennen.

- In aansluiting op de opmerkingen voor een eventueel nieuwe bekostigingssystematiek zien wij mogelijkheden om de aanspraak meer passend te maken voor de verschillende patiëntprofielen (aan te tonen op basis van triage) binnen de brede indicatie artrose en toepassing van nieuwe zorgvormen zoals e-health.

Over de andere deelrapporten hebben wij geen opmerkingen.

Van: J. de W.

Datum: vrijdag 20 januari 2017 15:21

Aan:

B. F.

Van: S. J**Verzonden:** donderdag 16 februari 2017 15:37**Aan:****CC:****Onderwerp:** RE: Consultatie conceptrapport Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Beste J.,

Voor onze reactie op jullie nieuwe concept rapportages verwijzen wij naar onze reactie op het systeemadvies oefen- en fysiotherapie van eind vorig jaar. Onze opmerkingen en positieve houding over de door het Zorginstituut gekozen richting van het bepalen van de aanspraak gelden onverminderd. Wij hebben bij jullie nieuwe concepten geen aanvullende reacties.

Met vriendelijke groeten,
J. S.

**Nederlandse Zorgautoriteit**

ZORG
Postbus 3017, 3502 GA Utrecht | Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
T: (030) 296 81 11 | **E:** info@nza.nl | **W:** www.nza.nl

Van: W.J.C. de**Verzonden:** woensdag 1 februari 2017 12:12**Aan:****CC:****Onderwerp:** RE: Consultatie conceptrapport Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Geachte dames en heren,

Het wachtwoord van de zojuist verzonden e-mail is:

Artrose2017. (inclusief punt)

U kunt het document downloaden tot 11 februari a.s.

Met vriendelijke groet,

08-03-2017

B. F.

Van: H.P.
Verzonden: vrijdag 3 maart 2017 12:47
Aan:
CC:
Onderwerp: RE: Consultatie conceptrapport Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Geachte heer W.,

Hartelijk dank voor uw uitnodiging aan het NHG om het conceptrapport: 'Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval' te becommentariëren.

Onze excuses voor onze late reactie.

Ik kan u hierbij mededelen dat het NHG geen opmerkingen m.b.t. het rapport heeft. Het rapport lijkt bij de huidige NHG-standaarden aan te sluiten.

Met vriendelijke groet,

H.P.

Managementassistent

Afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap Nederlands Huisartsen Genootschap
Bezoekadres Domus Medica Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht Postadres Postbus 3231,
3502 GE Utrecht t 030 282 35 00 f 030 282 35 01 www.nhg.org www.thuisarts.nl www.haweb.nl

aanwezig: dinsdag t/m vrijdag

Van: Wit, J.C. de
Verzonden: vrijdag 20 januari 2017 15:21
Aan: 'Redeker, Hans'; viola@vvocm.nl; 'm.deleur@keurmerkfysiotherapie.nl'; 'Winy Toersen | Patiëntenfederatie'; 'i.soffer@iederin.nl'; 's.dejong@reumafonds.nl'; 'secretariaat@poly-artrose.nl'; 'directie@nhg.org'; 'bestuurssecretariaat@lhv.nl'; 'b.heesen@demedischspecialist.nl'; 'nov@orthopeden.org'; 'info@nvr.nl'; 'verenging@neurologie.nl'; 'bestuur@nvvv.nl'; 'w.hoek@revalidatiegeneeskunde.nl'; 'jrijneveld@nza.nl'; 'm.lensink@zn.nl'
CC: 'Bent, Edith van der'; 'h.kiers@keurmerkfysiotherapie.nl'; 'J.W.Mulder@patientenfederatie.nl'; 'G.Korevaar@reumafonds.nl'; 'T.Wiersma@nhg.org'; 'cvandertogt@orthopeden.org'; 'E.vandenende@maartenskliniek.nl'; 'JStam@nza.nl'; 'G.Mellema@zn.nl'; 'h.oosterkamp@zn.nl'
Onderwerp: Consultatie conceptrapport Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

|

Geachte dames en heren,

Hierbij zenden wij u ter consultatie ons conceptrapport: 'Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval'. De in het conceptrapport genoemde bijlagen zijn apart bijgevoegd.

B. F.

Van: Kwaliteit NOV [kwaliteit@orthopeden.org]

Verzonden: dinsdag 28 februari 2017 10:43

Aan: W.J.C. de

Onderwerp: Re: Consultatie conceptrapport Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondyloartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Beste J. de W.,

Mijn excuses voor de te late reactie.

Graag bericht ik u dat de NOV zich op hoofdlijnen kan vinden in uw conceptrapport 'Fysio- en oefenherapie bij artrose aan heup/knie'.

Met vriendelijke groet,
M. P., beleidsmedewerker

Aanwezig op dinsdag en vrijdag



Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)
Bruistensingel 216 | 5232 AD 's-Hertogenbosch
+31 (0)73 700 34 13 | kwaliteit@orthopeden.org
www.orthopeden.org (professionals)
www.zorgvoorbeweging.nl (publiek)

Retouradres: Postbus 248 - 3800 AE Amersfoort

Per e-mail: @zinl.nl
Zorginstituut Nederland
t.a.v. de heer J. de W.

Postbus 320

1110 AH DIEMEN



Postbus 248
3800 AE Amersfoort
Stadsring 159b
3817 BA Amersfoort

T 033 467 29 00
F
hoofdkantoor@kngf.nl
www.kngf.nl
www.defysiotherapeut.com

IBAN NL59ABNA0553044028
BTW 0025.84.700.B.01
KvK 40506528

Datum	17 februari 2017	E-mailadres	. @kngf.nl
Onderwerp	Zorginstituut over Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis en spondylartritis en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval		

Geachte heer De W.,

Hierbij sturen wij u de gezamenlijke reactie van KNGF, NHPR, NVR, Reumafonds en VVOCM op de consultatie over Fysio- en oefentherapie bij artrose aan heup en knie, reumatoïde artritis (RA) en spondylartritis (SpA) en radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval.

Wij zijn verheugd dat het Zorginstituut Nederland een positief advies overweegt met betrekking tot het opnemen in de basisverzekering van de fysio- en oefentherapeutische behandeling van patiënten met heup- of knieartrose. Daarnaast zijn wij blij dat is opgemerkt dat er onder zorgaanbieders en patiënten een grote wil is om zorg/kwaliteitsstandaarden te ontwikkelen, maar dat hiervoor de middelen ontbreken en dat (financiële) ondersteuning vanuit VWS geadviseerd wordt.

Helaas zijn wij minder positief ten aanzien het advies over oefentherapie bij RA en SpA . Hoewel de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating wordt geopperd, waarover in het verleden al meerdere gesprekken hebben plaatsgevonden, zou dit een traject betreffen binnen een subgroep van <5% van alle patiënten met RA en SpA, en daarmee slechts een klein deel van de problematiek oplossen.

Wij hebben met betrekking tot de conclusie van het rapport en de methodologische uitvoering van de systematische reviews enkele opmerkingen. Deze vindt u hieronder op hoofdlijnen, in de bijlage bij deze brief worden deze verder toegelicht.

Reactie op hoofdlijnen.

1. **Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk**

In het conceptadvies en de bijbehorende bijlagen wordt op diverse plaatsen aangegeven dat samen met relevante partijen PICOTs zijn vastgesteld. Over PICOTs is inderdaad overlegd, maar dat overleg heeft niet tot overeenstemming geleid. Een essentieel verschil van mening betrof het

inclusiecriteria dat alleen RCT's worden geaccepteerd waarin wordt vergeleken met usual care (huisartsenzorg, farmacotherapie of andere vormen van zorg anders dan fysio- en oefentherapie). Dit heeft tot gevolg dat het overgrote deel van bewijs wordt uitgesloten doordat met name bij de reviews RA en SpA veel relevant onderzoek buiten beschouwing is gebleven. Als dit onderzoek wel zou zijn meegenomen, zou dat zeker tot andere conclusies hebben geleid. Daarnaast is er naar uitkomstmaten gekeken waar oefentherapie niet voor bedoeld is (bijv ziekteactiviteit). In de bijlage bij deze brief is onze reactie op de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk meer gedetailleerd uitgewerkt.

2. Artrose heup en knie

Wij zijn verheugd over de positieve uitkomst ten aanzien van de inzet en effectiviteit van fysio- en oefentherapie bij artrose heup en knie.

Onder verwijzing naar de bijlage zou het aantal behandelingen dat voor vergoeding in aanmerking komt naar onze mening echter aanzienlijk hoger moeten zijn dan de 12 die in het rapport worden genoemd. Mogelijk zou dat kunnen worden opgevangen door in de aanspraak (voorlopig) een onderscheid te maken naar ernst van de klachten en/of het al dan niet bestaan van comorbiditeit. Het idee van 'one size fits all' klopt naar onze mening niet. Er zou meer ruimte moeten zijn voor maatwerk. Wij zien onvoldoende terug wat het advies is ten aanzien van de invulling van de 3 beschreven scenario's; individuele oefentherapie versus groepsoefentherapie en de duur sinds de diagnose. Hierover zouden we graag op korte termijn nader met u in overleg gaan.

3. Reumatoïde artritis en Spondyloartritis

a. Algemeen

Zoals uit de bijlage blijkt zijn wij van mening dat voor de beoordeling van de literatuur andere inclusiecriteria gebruikt hadden moeten worden. Dit zou voor zowel RA als SpA tot een andere uitkomst hebben geleid. Daarnaast wijkt het nu voorgestelde beleid sterk af van wat internationaal gebruikelijk en volledig aanvaard is. Het is teleurstellend dat, naast het niet meenemen van relevant bewijs, ook de weging van de expert opinion leidend tot de aanbevelingen in de diverse richtlijnen, in het geheel niet is meegenomen in de uiteindelijke beoordeling.

De door ons ontvangen rapportage geeft geen volledig inzicht in de motieven van de onderzoekers om in het onderzoek bepaalde besluiten te nemen of conclusies te trekken. Verder willen wij opmerken dat het ons zorgen baart dat in de groep onderzoekers geen enkele (inter)nationaal expert op het gespecialiseerde onderzoeksterrein van het evalueren van de effectiviteit en veiligheid van oefentherapie bij inflammatoire reumatische aandoeningen werd betrokken.

Het gevolg van de onjuiste conclusies die worden getrokken ten aanzien van de stand van de wetenschap is dat patiënten daarmee niet de beste zorg krijgen en worden gedwongen uit te wijken naar duurdere vormen van zorg. Door een verslechtering van de lichamelijke gesteldheid leidt de uitsluiting van RA en SpA uit het pakket onder andere tot meer ziekenhuisopnames. Om deze reden bevelen wij aan om nieuwe reviews uit te voeren met andere inclusiecriteria.

b. De aanbevelingen in de deelrapporten

In de deelrapporten over RA en SpA wordt de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating van fysiotherapie bij RA en SpA geopperd. Hierover zijn wij verheugd. Wij zijn er zeer voor geporteerd dat dat traject voortvarend wordt opgepakt. Hierover gaan wij graag nader met u in overleg, onder andere over de noodzaak en randvoorwaarden van de (aanvullende) gerandomiseerde studie die in de concept rapporten wordt genoemd.

4. Radiculair syndroom met motorische uitval

Wij kunnen ons vinden in het door het Zorginstituut geformuleerde voorstel ten aanzien van het vervoltraject. In de stuurgroep die is ingesteld voor de verdere uitwerking van het systeemadvies kunnen we dit meenemen, samen met enkele andere aandoeningen en de koppeling naar functionele beperkingen.

Graag ontvangen wij een reactie op de ingebrachte punten en op de punten in de bijlage.

Drs. M.Th.M. Sturkenboom
Directeur-secretaris KNGF

Drs. H.J.L. Ridderbos
Algemeen directeur Reumafonds

Dr. W.F.H. Peter
Voorzitter NHPR

V. Zegers, MBA
Voorzitter VVOCM

Dr. H.J. Bernelot Moens
Voorzitter NVR

Bijlage **Meer gedetailleerde opmerkingen**

Ad 2. Artrose heup en knie

De systematic review is methodologisch zeer gedegen uitgevoerd en laat dezelfde conclusies zien als die van de twee meest recente Cochrane reviews. Alleen op het gebied van de oefenfrequentie en het totaal aantal behandelingen wordt de literatuur niet geheel correct weergegeven en geïnterpreteerd.

- p.19; paragraaf 4.3: *“In de beoordeelde studies was de mediane duur van de oefentherapie 8 weken (heup) tot 12 weken (knie) met één sessie per week”*

Dit gestelde aantal van 1 sessie per week komt niet overeen met de beschikbare evidentie. Zoals beschreven in de meest recente Cochrane review naar oefentherapie bij knieartrose (Fransen et al, 2015), is de duur van de meeste interventies weliswaar 8-12 weken, maar is de frequentie gemiddeld 2-3x per week. In het rapport wordt in de paragraaf 'Vertaling naar de praktijk' een systematische review van Juhl (2014) aangehaald, waarin een frequentie van 3x per week geadviseerd wordt.

In de praktijk betekent dat bij laagst toegepaste frequentie van 2x per week, en de geadviseerde duur van 8-12 weken, het geadviseerde aantal behandelsessies minimaal 16 en maximaal 24 x zou moeten zijn. Een ander aspect dat een rol speelt is, dat voor het beklijven van het effect zeker 1 tot 2 boostersessies effectief nodig zijn. Dit wordt in diverse studies toegepast en ook aangehaald in het rapport, door de systematische review van Pisters (2007) te vermelden, waarin het effect hiervan is onderzocht. Samenvattend zouden 18-26 sessies moeten worden aanbevolen, inclusief 2 boostersessies om te zorgen dat het effect beklijft.

Ad 3 Reumatoïde artritis en Spondyloartritis

a. Het excluseren van studies van voor 2000

Reumatoïde artritis

Het is correct dat, zoals in het rapport wordt vermeld, de medicatie voor patiënten met RA in de laatste jaren zeer sterk is verbeterd en dat veel patiënten minder gevolgen van de ziekte ondervinden omdat de ziekteactiviteit beter en sneller onder controle kan worden gebracht. Er kan echter niet vanuit worden gegaan dat dit het geval is bij 100% van de patiënten met RA. Een zeer recente Nederlandse studie gericht op een geïndividualiseerde medicamenteuze behandeling laat zien dat nog steeds een grote groep (40%) geen volledige remissie bereikt [Vermeer, 2011]. Daarnaast is uit meerdere studies gebleken dat patiënten met RA ook na het jaartal 2000 nog steeds minder lichamelijk actief zijn in vergelijking met de gezonde populatie [Demmelmaier, 2013; Iversen, 2016; van den Berg, 2007]. (Intermitterende) Gesuperviseerde oefentherapie kan een belangrijke rol spelen in het verhogen en volhouden van lichamelijke activiteiten.

RCT's die voldoen aan inclusiecriteria maar zijn geëxcludeerd vanwege jaartal publicatie:

- van den Ende CH, Hazes JM, le Cessie S, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC, Dijkmans BA. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 1996 Nov;55(11):798-805. *(in deze studie worden 3 interventiegroepen vergeleken met een controle groep zonder gesuperviseerde oefentherapie. Deze groep krijgt alleen een huiswerkprogramma op papier mee)*
- Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF, Castor CW. *Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.* 1985 Jan;28(1):32-9.
- Hakkinen A, Malkia E, Hakkinen K, Jappinen I, Laitinen L, Hannonen P. *Effects of detraining subsequent to strength training on neuromuscular function in patients with inflammatory arthritis. British Journal of Rheumatology* 1997 Oct;36(10):1075-1081. 1997.

(Axiale)Spondylarthritis

Ook voor axiale spondylartropathie (axSpA) is na 2000 de medicamenteuze behandeling uitgebreid met het gebruik van biologicals/TNF alfa blokkerende middelen. Echter deze medicatie wordt ingezet bij een beperkt percentage van de patiënten. Daarnaast ligt het percentage patiënten dat een goede klinische respons heeft op deze middelen in de trials maar op ongeveer 60% [richtlijn axiale SpA NVR]. Ook komt het voor dat patiënten antistoffen aanmaken waardoor er een afname van de effectiviteit van de biological ontstaat. De uitbreiding van medicamenteuze behandelmogelijkheden is dus slechts voor een gedeelte van de patiënten van toepassing.

Daarnaast is uit meerdere studies gebleken dat patiënten met SpA, net zoals patiënten met RA, minder lichamelijk actief te zijn in vergelijking met de gezonde populatie [Fongen et al. 2013, O'Dwyer et al 2015]. (Intermitterende) gesuperviseerde oefentherapie kan een belangrijke rol kan spelen in het verhogen en volhouden van lichamelijke activiteiten.

RCT's die voldoen aan inclusiecriteria maar zijn geëxcludeerd vanwege jaartal publicatie:

- *Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, Dijkmans, B, Moolenburgh D. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. Arthritis Care Res. 1993 Sep;6(3):117-25.*
- *Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. J Rheumatol. 1990 Feb;17(2):228-33.*

b. Het excluderen van studies die verschillende vormen van oefentherapie vergelijken

“Oefentherapie wordt in alle nationale en internationale richtlijnen aanbevolen als behandeling bij RA en SpA” (pagina 29 en 30, Rapport ZiNL).

Deze zin in de conceptrapportage geeft al aan dat oefentherapie internationaal gezien wordt als effectieve behandeling bij patiënten met RA en SpA en als fundamenteel onderdeel van de behandeling (Combe et al. 2007, van der Heijde et al. 2017). De positieve aanbevelingen ten aanzien van oefentherapie zijn gebaseerd op evidentie uit de jaren 90, waarin de effecten van oefentherapie werden aangetoond door middel van studies waarin vergelijkingen werden gemaakt met geen oefentherapie. Om deze reden werd het in latere jaren dan ook als niet-ethisch gezien om patiënten deze behandeling te onthouden. Vervolgstudies naar oefentherapie bij RA en SpA hebben zicht dan ook gericht op het vergelijken van verschillende vormen of doseringen van oefentherapie in plaats van vergelijkingen met geen oefentherapie. Door deze vergelijkende studies te excluderen, wordt een deel van de bewijskracht op oneigenlijke gronden geëxcludeerd.

Naast het feit dat verschillende RCT's met een goede kwaliteit door deze exclusiecriteria zijn geëxcludeerd, blijkt er ook een RCT van hoge methodologische kwaliteit te zijn geëxcludeerd die eigenlijk wel geïncludeerd had moeten worden in de RA review. Deze trial is geëxcludeerd omdat in de usual care groep maximaal drie oefentherapie sessies toegestaan waren (in review Panaxea was 1 sessie toegestaan). Echter, het mediane aantal sessies dat de deelnemers in de usual care uiteindelijk hebben gevolgd gedurende deze trial is 1.

- *Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, Adams J, Dosanjh S, Dritsaki M, Glover MJ, Lord J, McConkey C, Nichols V, Rahman A, Underwood M, Williams MA; Strengthening and Stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand Trial (SARAH) Trial Team. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jan 31;385(9966):421-9.*

Daarnaast is in de review voor SpA ten onrechte een studie geëxcludeerd. Deze studie is niet meegenomen in de review van Panaxea, omdat het passieve oefentherapie zou betreffen. In het artikel wordt wel gesproken over Range of Motion oefeningen, maar niet dat deze passief zijn. Daarnaast bevat het oefenprogramma in deze studie ook andere oefeningen zoals onder andere kracht oefeningen.

- *Cagliyan et al. Does group exercise program add anything more to patients with ankylosing spondylitis. J Back Musculoskelet Rehabil 2007*

Tot slot is onduidelijk wat de precieze reden is dat de studie van Lim et al., die wel voldoet aan de criteria is geexludeerd. Deze studie is wel meegenomen in de analyse van de Cochrane review van Dagfinrud et al., maar dit niet mogelijk was in de analyses van Panaxea.

- Lim H-J, Moon Y-I, Lee MS. *Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol International 2005;25(3):225–9.*

Ad 4 Radiculair syndroom (hernia) met motorische uitval

Wij constateren dat in de paragraaf over lage rugpijn (hernia met motorische uitval zoals nu in de chronische lijst beschreven) een aantal zaken door elkaar worden gehaald. Ook wordt voorbij gegaan aan opzet en doel van enkele recent begonnen onderzoeksprojecten die door ZONMw zijn gefinancierd.

Nu het advies is om , mede met het oog op de verwachte substitutie-effecten, hier versneld en intensief onderzoek naar te doen bespreken we dit en diverse detailopmerkingen bij deze paragraaf graag in de stuurgroep systeemadvies.

Referenties

- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. *EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis. 2007 Jan;66(1):34-45.*
- Fongen C, Halvorsen S, Dagfinrud H. *High disease activity is related to low levels of physical activity in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2013 Dec;32(12):1719-25.*
- O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. *Decreased physical activity and cardiorespiratory fitness in adults with ankylosing spondylitis: a cross-sectional controlled study. Rheumatol Int. 2015 Nov;35(11):1863-72.*
- O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. *Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int. 2015 Mar;35(3):393-404.*
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compàn V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. *2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jan 13.*
- Werkgroep Richtlijn Spondyloarthritis van de Nederlandse Vereniging Reumatologie: I.E. van der Horst-Bruinsma, J.C.M. Oostveen, J.C. van Denderen, P.B.J. de Sonnaville, M.T. Nurmohamed, A van Tubergen, F van Gaalen, A Spoorenberg, M.J.A.M. Franssen, *Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloarthritis, 2014*

Aan de Raad van Bestuur
Zorginstituut Nederland
en het Secretariaat en Leden van
de Adviescommissie Pakket
Postbus 320 - 1110 AH Diemen



Nijkerk/Groningen, 16 februari 2017

Betreft: Conceptadvies fysio- en oefentherapie RA

Geachte secretaris en leden van de ACP,

Namens de besturen van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars (NVHB) en de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP), hierbij ons commentaar op het conceptadvies *Fysio- en oefentherapie bij RA* en andere daarmee verband houdende adviezen en rapporten die op 24 februari 2017 door u worden besproken.

Voorgeschiedenis

Nadat door een eerder besluit van ZiN/CvZ per 1 januari 2012 de indicatie 'chronische arthritiden' geschrapt werd van de 'chronische lijst voor vergoeding uit het basispakket' (de zogenaamde lijst Borst), heeft de NVHP u bij brief van 11 april 2012 laten weten dat ongeveer 350, veelal oudere hemofilie-patiënten waarvoor een indicatie bestaat voor langdurige fysiotherapie, door deze maatregel getroffen werden.

Bij brief van 16 juli 2012 heeft u de NVHP laten weten dat in zijn algemeenheid de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en Randomized Clinical Trials (RCT's) niet bewezen effectief zijn voor het toepassen van langdurende fysio- en oefentherapie. Voor hemofilie in het bijzonder, voegde u er aan toe graag de relevante literatuur te ontvangen, die daarop alsnog in uw oordeel zou kunnen worden meegewogen.

Dit advies is opgevolgd en heeft geresulteerd in een peer-reviewed wetenschappelijk artikel, dat is gepubliceerd in het internationale medische tijdschrift *Haemophilia*, dat u bij brief van 25 november 2016 is toegestuurd (bijlage). De aard van de therapie die individueel is en afhankelijk van de artopathie klachten van een patiënt, leent zich niet voor RCT's. We hebben dit ook genoemd in onze inspraaktekst bij de ACP-vergadering van 9 december 2016 (bijlage).

ING:
BIC: INGBNL2A
IBAN: NL53 INGB 0006 2295 70

www.nvhp.nl  Postbus 1188
nvhp@nvhp.nl  3860 BD Nijkerk
The Netherlands  +31 (0)33 247 1049

Rabobank:
BIC: RABONL2U
IBAN: NL08 RABO 0162 60 0429

Consultatieronde februari 2017

NVHP en NVHB hebben vervolgens met grote belangstelling kennis genomen van de diverse rapporten, die door het Zorginstituut Nederland (ZiN) ter consultatie aan het veld zijn voorgelegd voor de ACP-vergadering van 24 februari 2017.

Wat ons in de stukken is opgevallen, is het volgende: in de rapporten van Panaxea en met name het rapport *Systematic review of supervised physical exercise therapy for patients with rheumatoid arthritis RA*, komt op bladzijde 32 de volgende conclusie voor:

Experts agree that exercise, although poorly specified in current guidelines and with a limited evidence base for its effectiveness, is an important element of care for patients with RA. They suggest that future studies should investigate in more detail “what works for whom” in terms of type, frequency and intensity of (supervised) exercise, and for example consider the role of e-health and telemonitoring solutions to potentially substitute physiotherapy visits for some groups of patients.

Naar ons idee komt deze conclusie niet terug in het uiteindelijke advies van ZiN. Integendeel, het lijkt er op dat ZiN nog steeds uit gaat van de principes van EBM en RCT's waar in bovenstaand rapport grote vraagtekens bij geplaatst worden.

Het lijkt ons gewenst dat dit grote methodologische verschil van inzicht op korte termijn opgehelderd wordt om het veld niet te belasten met een vraag naar bewijsvoering volgens de principes van EBM en RCT's waar in de praktijk door de aard van de interventie niet of slechts gedeeltelijk aan voldaan kan worden.

De werkwijze van NVHB en NVHP

In ons artikel in *Haemophilia* komen wij al behoorlijk tegemoet aan de bewijsvoering voor de effectiviteit van langdurige fysiotherapie bij hemofilie en wel in de vorm van richtlijnen, consensusafspraken en mate van bewijsvoering.

Dit, gevoegd bij de reactie van de minister van VWS d.d. 14 februari 2017 aan ZiN om bij het proces van ontwikkelen van kwaliteitsstandaarden te starten voor die behandelingen waarvan substitutiewinst is te verwachten, geldt bij hemofilie met name dat de substitutiewinst juist hier heel groot kan zijn vanwege de hoge prijs van de stollingsfactoren voor hemofilie. Iets wat wij ook expliciet benoemen in ons artikel in het tijdschrift *Haemophilia* (bijlage).

Ons inziens zou dit voldoende moeten zijn om langdurige fysiotherapie voor patiënten met hemofilie weer toe te laten of voorwaardelijk toe te laten tot het pakket. Hetzij omdat het hier gaat om een 'aangeboren aandoening' (wat al een indicatie is) of omdat het hier gaat om 'een vorm van artrose vergelijkbaar met RA', waarbij de kraakbeenschade niet wordt veroorzaakt door ontstekingen maar door inwendige bloedingen. Het ijzer uit het bloed veroorzaakt synovitis en heeft daarnaast een direct schadelijk effect op het kraakbeen waardoor artropathie ontstaat.

Vanzelfsprekend gaan NVHB, NVHP en het netwerk van hemofiliefysiotherapeuten (zowel in Europa als in Nederland) verder met het verfijnen van richtlijnen, consensusafspraken en zorgstandaarden zoals nader toegelicht in de bijlage bij deze brief.

In de verwachting dat onze inbreng meegenomen zal worden in het uiteindelijke advies van ZiN aan de minister van VWS en tot nader overleg altijd bereid, namens de besturen van NVHB en NVHP,

Hoogachtend,

Nederlandse Vereniging van
Hemofilie-Patiënten

Nederlandse Vereniging van
Hemofilie Behandelaars

Dhr. G.P.A. Wijfjes MBA,
voorzitter

Mw. prof. dr. K. Meijer,
voorzitter

Bijlagen |

- 1) Artikel Haemophilia, (2016) 1-6
- 2) Inspraak tekst ACP van NVHB en NVHP 9 december 2016
- 3) Toelichting fysio/revalidatietraject werkwijze NVHB/NVHP
- 4) Physiotherapy management in Haemophilia: background and practical guidelines, Utrecht, Van Creveldkliniek/UMCU, 2017

CC | Ministerie van VWS, Patiëntenfederatie Nederland, KNGF, VSOP

ING:
BIC: INGBNL2A
IBAN: NL53 INGB 0006 2295 70

www.nvhp.nl  Postbus 1188
nvhp@nvhp.nl  3860 BD Nijkerk
The Netherlands
+31 (0)33 247 1049 

Rabobank:
BIC: RABONL2U
IBAN: NL08 RABO 0162 60 0429