

REFERENCEPROGRAM
FOR BEHANDLING AF
KNÆARTROSE

2007

Referenceprogram for behandling af knæartrose

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

© Sundhedsstyrelsen, 2007

Emneord: referenceprogram; knæartrose

Sprog: Dansk

Kategori: Anbefalinger

Version: 1.0

Versionsdato: september 2007

Format: pdf

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7676-452-4

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, september 2007

Denne publikation citeres således:

Sundhedsstyrelsen, Referenceprogram for knæartrose, København: Sundhedsstyrelsen, 2007

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf.: 72 22 77 70

E-mail: efp@sst.dk

Hjemmeside: www.sst.dk

Yderligere eksemplarer kan hentes fra hjemmesiden www.sst.dk

Forord

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) blev oprettet i 2000 af Dansk Medicinsk Selskab som et tre-årigt pilotprojekt finansieret af Sundhedsstyrelsen. Den 1. januar 2004 blev sekretariatet overført til Sundhedsstyrelsen.

Referenceprogrammet for behandling af knæartrose er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR i foråret 2005. Arbejdsgruppens formand har været professor, dr.med. Henning Bliddal, Parker Institutet, Frederiksberg Hospital.

Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne og fra universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært reumatologer, ortopædkirurger og fysioterapeuter, samt en sygeplejerske og en praktiserende læge. Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet knæartrose. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng.

Formålet med referenceprogrammet er at stille den seneste faglige viden og erfaring til rådighed for sundhedsvæsenet med det formål, at anbefalingerne i referenceprogrammet kan indgå som sigtelinier i beslutningsgrundlagene vedr. hensigtsmæssig og effektiv behandling, herunder som et input til udarbejdelse af lokale/regionale retningslinier.

Referenceprogrammet har som kliniske retningslinier generelt ikke formel direktiv karakter. Det forventes at danne grundlag for nationale og lokale kliniske retningslinier, som beskriver den aktuelle forventede god praksis. Dette fratager imidlertid ikke den enkelte læge, sygeplejerske eller fysioterapeut fra ansvaret for i den enkelte kliniske situation at vurdere, hvad der er det rigtige at gøre - ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

Enhed for Planlægning, Sundhedsstyrelsen

September 2007

Lone de Neergaard

Enhedschef

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer i foråret 2005.

Arbejdsgruppen bestod af:

Professor, dr.med. Henning Bliddal (formand)

Parker Instituttet, Frederiksberg Hospital

Projektleder, cand.merc.int. Lone Bilde (frem til 1. okt. 2006)

DSI Dansk Sundhedsinstitut

Senior projektleder, cand.polit. Anni Ankjær-Jensen (fra 1. okt. 2006)

DSI Dansk Sundhedsinstitut

Specialeansvarlig sygeplejerske Tove Demontis

Ortopædkirurgisk Afdeling, Århus Sygehus

Overlæge, dr.med. Karl Erik Jensen

Radiologisk Klinik, Rigshospitalet

Fysioterapeut, ph.d. Hans Lund

Parker Instituttet, Frederiksberg Hospital

Overlæge, dr.med. Anders Odgaard

Ortopædkirurgisk Afdeling, Århus Sygehus

Overfysioterapeut Jens Ole Rasmussen

Center for sundhed og træning, Middelfart.

Afdelingslæge, ph.d. Henrik Røgind

Reumatologisk afdeling, Frederiksberg Hospital

Overlæge Henrik Schrøder

Ortopædkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

Praktiserende læge Kim Lybeck Sørensen

Arbejdsgruppen takker for bidrag fra overlæge, ph.d. Thomas Hahn

Konsulentbistand fra Sekretariatet for Referenceprogrammer:

Overlæge, ph.d., dr.med. Thomas Engstrøm

Sygeplejerske, MPH, ph.d.-stud. Annette de Thurah

Indhold

Arbejdsgruppen	4
Indhold	6
Introduktion	8
Anbefalinger	10
1 Indledning	14
1.1 Baggrund	14
1.2 Definition af knæartrose	14
1.3 Afgrænsning	15
1.4 Målgruppe	16
2 Diagnostik ved knæartrose	17
2.1 Symptomer	17
2.1.1 Symptomernes karakter	17
2.1.2 Symptomernes sværhedsgrad	18
2.1.3 Klinisk undersøgelse	18
2.2 Billeddiagnostik	19
2.2.1 Primær billeddiagnostik:	19
2.2.2 Sekundær diagnostik	20
3 Behandling af knæartrose	21
3.1 Træning	22
3.1.1 Effekten af træning	22
3.1.2 Træningsformer/typer af træning	23
3.1.3 Tilrettelæggelse af træning	24
3.1.4 Træningscompliance	25
3.1.5 Træningsskader	26
3.2 Vægt og vægttab	26
3.2.1 Betydningen af overvægt	26
3.2.2 Vigtigheden af vægttab	27
3.3 Farmakologisk behandling	29
3.3.1 Paracetamol	29
3.3.2 NSAID givet som tablet	30
3.3.3 Opioider	35
3.3.4 Lokalbehandling	35
3.3.5 Andre lægemidler	36
3.4 Kirurgisk behandling	38
3.4.1 Artroskopisk oprensning	38
3.4.2 Korrigerende osteotomi	39
3.4.3 Kunstigt knæ – knæalloplastik	40
3.4.4 Præ- og postoperativ rehabilitering	45
3.4.5 Transplantation af brusk eller menisk	47
3.5 Anden behandling	49

	3.5.1	Patientundervisning	49
	3.5.2	Non-farmakologisk smertebehandling	50
	3.5.3	Ortoser	53
4		Økonomi	56
	4.1	Sundhedsøkonomiske aspekter ved referenceprogrammet	56
		4.1.1 Samfundsøkonomisk evaluering	56
		4.1.2 Omkostningseffektivitet	58
5		Perspektiver	65
	5.1	Træning	65
	5.2	Vægttab	65
	5.3	Farmakologisk behandling	65
	5.4	Kosttilskud og hyaluronsyre	65
	5.5	Kirurgi	66
	5.6	Anden behandling	66
		Forkortelser	68
		Appendiks 1 Litteratursøgning	69
		Appendiks 2 Definition af knæosteoartrose	70
		Litteraturliste	71

Introduktion

Udarbejdelse af referenceprogrammer er en metode til systematisk at søge og sammenfatte videnskabelige forskningsresultater og klinisk erfaring vedrørende relevante kliniske problemstillinger og omsætte dem til anbefalinger. De fundne anbefalinger graderes efter styrken af den tilgrundliggende evidens. Referenceprogrammer er således en måde at kortlægge evidensen for tiltag inden for en række kliniske problemstillinger, i dette tilfælde udredning og behandling af knæartrose (slidgigt i knæ).

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte læges, fysioterapeuts eller sygeplejerskes eget ansvar ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation.

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) anvender en dokumenteret og systematisk metode til at udarbejde referenceprogrammer. Metoden er detaljeret beskrevet i SfR's "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer", som findes i en opdateret version på SfR's hjemmeside: www.sst.dk/sfr.

Referenceprogrammet er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR. Arbejdsgruppen afholdt sit første møde i marts 2005. Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne af landet og fra både universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært de involverede lægelige specialer, sygeplejersker og fysioterapeuter.

Arbejdsgruppen har baseret sit arbejde på strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførelse af evidensens styrke mv. Den anvendte litteratur er vurderet, således at Cochrane-review, metaanalyser eller andre systematiske oversigtsarbejder er tillagt det højeste evidensniveau, *Ia*. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau *Ib* etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling, som bygger på et internationalt anerkendt system (78). En aktuell dansk version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium (179).

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt	Ia	A
Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ib	
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie	IIa	B
Kohorteundersøgelse	IIb	
Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	III	C
”Case-control”-undersøgelse		
Diagnostisk test (indirekte, nosografisk metode)		
Beslutningsanalyse		
Deskriptiv undersøgelse		
Mindre serier, oversigtsartikel	IV	D
Ekspertvurdering, ledende artikel		

På baggrund af den foreliggende samlede evidens og den kliniske viden har arbejdsgruppen formuleret en række anbefalinger. Anbefalingerne er som regel baserede på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Efter en vurdering har arbejdsgruppen tillagt anbefalingerne en styrke graderet fra A til D. Arbejdsgruppen har nedgraderet en anbefaling, såfremt der var metodologiske mangler ved de anvendte forskningsresultater (for eksempel fra A til B, hvis der kun ligger et enkelt randomiseret, kontrolleret studie (RCT) til grund, og dette har en meget lille population el.lign.). En sådan nedgradering vil være markeret med en *. Endelig har arbejdsgruppen – hvis den har ønsket at understrege et godt klinisk tip, som der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – med et ✓ markeret en anbefaling, som den opfatter som god klinisk praksis. For fuldstændighedens skyld skal det nævnes, at der godt kan angives høj evidens for negative fund. Det vil for eksempel ses, hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale, at man **ikke** anvender en bestemt – ellers gængs anvendt – behandling.

Graderingen A, B, C og D går ikke på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.

Arbejdsgruppen har været støttet af Sekretariatet for Referenceprogrammer, der har stillet en lægefaglig og en sygeplejefaglig konsulent til rådighed til at foretage eller rådgive om litteratursøgning, hjælpe med litteraturvurdering og sikre progression i arbejdsprocessen m.m. Der blev afholdt en offentlig national høring over et udkast til referenceprogrammet i København den 7. september 2006, hvorefter referenceprogrammet har været underkastet uafhængigt peer-review af professor Stefan Lohmander, seniorforsker Kåre Hagen og docent Ingemar Petersson.

Udløbsdato

Referenceprogrammet for behandling af knæartrose vil være gyldigt til ultimo 2008, hvor det bør tages op til revision, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør ændringer.

Anbefalinger

Behandling af knæartrose

- ✓ Optimal behandling af knæartrose kræver en bredspektret behandlingsindsats bestående af en kombination af forskellige behandlingsmodaliteter
- ✓ Behandlingen af knæartrose bør tilrettelægges efter individuelle forhold

Træning

- A Behandlingen af knæartrose bør inkludere træning (Ia).
- A Konditionstræning og styrketræning er lige effektive midler til at opnå smertelindring og funktionsbedring (Ia).
- A Der er ikke i dag dokumentation for at vælge en bestemt type træning til patienter med knæartrose (Ia).
- A Holdtræning og individuel fysioterapi er lige effektive midler til at opnå smertelindring og funktionsforbedring (Ia).
- B* Hvis hovedvægten i træningsindsatsen ligger i hjemmet, bør træningen indledes med et superviseret forløb (Ib).
- B* Træning på land er lige så effektivt som træning i vand (1b).
- A Generelt gælder det for træning, at der bør iværksættes strategier til at øge compliance (Ib).
- ✓ Det anbefales at begynde med en lav træningsdosis, som derefter gradvist øges under hensyntagen til smerter og ledhævelse.

Vægt og vægttab

- A Er man overvægtig og har knæartrose, kan man dæmpe symptomerne væsentligt ved at tabe sig mere end 5% af sin kropsvægt (Ib).
- A Vægttabet skal vedligeholdes for at være effektivt (Ib).
- ✓ Hos overvægtige med knæartrose er det en fordel at kombinere træning og instruktion i vægttab.

Farmakologisk behandling

- ✓ Paracetamol er førstevalgspræparat ved smertetilstande, hvor andet farmakologisk angrebepunkt ikke er mere rationelt.
- ✓ NSAID kan forsøges ved manglende effekt af paracetamol.
- A Forskellige typer af NSAID har samme smertestillende effekt (Ia).
- ✓ Det billigste NSAID-præparat bør vælges.
- A NSAID-behandling skal indledes med rekommanderede doser – øgning af dosis medfører kun en beskeden øgning af effekten på bekostning af en stærkt øget frekvens af bivirkninger (Ib).
- B Langtidsbrug af indometacin og diclofenac er relativt kontraindiceret, da sådan brug er associeret med radiologisk progression (IIa).
- B Hvis der ikke er væsentlig effekt af NSAID efter 1 uge, bør behandlingen standses (IIa).
- B* Langtidsbehandling med NSAID (>6 uger) har begrænset effekt og frarådes (Ib).
- A Hyppigheden af bivirkninger ved de forskellige NSAID adskiller sig ikke væsentligt fra hinanden (Ib).

- ✓ NSAID-behandling af patienter med tilstedeværende risikofaktorer bør kun ske på særligt skærpet indikation ved knæartrose (IV).
- A Ved NSAID-behandling af patienter med øget risiko for gastrointestinale bivirkninger bør man enten supplere med misoprostol, protonpumpehæmmere eller H2-antagonister (Ia).
- A COX-2-hæmmere bør kun benyttes undtagelsesvist og slet ikke til patienter med manifest kardiovaskulær sygdom (Ib).
- ✓ Opioider kan overvejes ved svigt af anden behandling ved knæartrose. Valg af præparat bør afpasses efter patientens behov.
- ✓ Som ved enhver anden ordination af opioider bør indikationen nøje overvejes på grund af risikoen for bivirkninger, specielt hos ældre, og for at udvikle afhængighed.
- A Lokal anvendelse af NSAID medfører en større smertelindring end placebo og kan over kort tid give samme smertelindring som NSAID i tabletform. Korttidsbehandling kan forsøges, men langtidsbehandling kan ikke anbefales (Ia).
- A Lokal anvendelse af NSAID er sikkert, men kan være forbundet med forbigående hudirritation (Ia).
- ✓ Injektionsbehandling med binyrebarkhormon kan ikke anbefales som gentagen behandling ved knæartrose, men bør kun anvendes i særlige tilfælde med opblussen med et inflammatorisk præg.
- A Glukosaminchlorid er uden effekt på smerter og funktionsniveau ved OA og kan ikke anbefales (Ia).
- B* Glukosaminsulfat har ingen sikker virkning på smerter og funktionsniveau ved OA og kan ikke anbefales (Ib).
- A Glukosamin – uanset produkt – har ingen farlige bivirkninger (Ia).
- A Hyaluron givet som injektion ved knæartrose har ingen eller kun beskedne effekt (1a, 1b) og kan dermed ikke anbefales.
- A Der er ingen bivirkninger af hyaluron givet som injektion ved knæartrose (1a).
- A Chondroitinsulfat som monoterapi er uden effekt på smerter ved OA og kan dermed ikke anbefales (Ib).

Kirurgisk behandling

- C Mekaniske symptomer, som tyder på ustabil menisklæsion eller fri ledmus, kan indicere artroskopi ved samtidig knæartrose (III).
- B MR-scanning er uegnet til at finde klinisk betydende menisklæsion ved artrose (IIa).
- B Artroskopisk oprensning er ikke et risikofrit indgreb (IIb).
- A Artroskopisk oprensning kan ikke generelt anbefales som behandling af knæartrose (Ib).
- ✓ Knæner osteotomi bør primært anvendes til yngre patienter, hvor behovet for alloplastik ønskes udskudt.
- B Ved kombination af sværere grader af knæ smerter, funktionsnedsættelse, radiologisk knæartrose og manglende effekt af konservativ behandling bør alloplastik altid overvejes, da denne behandling med altovervejende sandsynlighed vil medføre færre smerter og et bedret funktionsniveau (IIa).
- B Såfremt der findes indikation for alloplastik, vil slutresultatet med hensyn til smerte og funktion blive bedre, jo tidligere operationen foretages. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at forbedringen i smerte og funktion efter alloplastik vil være større, jo senere operationen foretages. Det er kirurgens opgave at afveje disse forhold over for risikoen for komplikationer og herved stille indikationen (IIa).

- B Høj alder er ikke i sig selv kontraindikation for operativ behandling (IIb).
- B Resultatet af knæalloplastik kan først vurderes 1 år postoperativt, hvor slutresultatet mht. smerte og funktion er nået (IIa).
- B Adipøse patienter har gavn af alloplastik, men proteseoverlevelsen synes ringere (IIb).
- ✓ Adipøse patienter bør opfordres til om muligt at reducere vægten såvel før som efter TKA.
- B Knæartrose behøver ikke at være radiologisk fremskreden, for at patienten får gavn af alloplastik (IIb).
- B Arbejdsskadede patienter bør grundigt vejledes før alloplastik, og ortopædkirurgen skal nøje overveje indikationen for alloplastik (IIb).
- ✓ Den præoperative information bør være grundig og afbalanceret, så patienten opnår realistiske forventninger til effekten af knæalloplastik.
- B 10-års-proteseoverlevelsen for en total knæalloplastik indsat i 2006 må som et minimum forventes at være mellem 90 og 95% (IIa).
- B 10-års-proteseoverlevelsen for en unikompartmental alloplastik indsat i 2006 må som et minimum forventes at være mellem 80 og 90% (IIa).
- ✓ Total knæalloplastik betragtes som den gyldne standardbehandling ved patellofemoral artrose.
- ✓ Patienter med patellofemoral alloplastik skal følges nøje og ideelt indgå i prospektive studier på få centre.
- B* Præoperativ patientundervisning anbefales (Ib).
- B Grundet reduktion af funktionsniveauet i op til 2 måneder postoperativt bør et ringe præoperativt funktionsniveau medføre mulighed for støttende foranstaltninger i denne periode, alternativt overvejelse af konservativ behandling frem for operation (IIa).
- C Strukturelle allografter kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).
- C Mosaikplastik kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).
- C Autolog chondrocyttransplantation kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).
- A Stamcelletransplantation og -implantation har ikke tilstrækkelig klinisk effekt til at kunne anbefales til behandling af knæartrose (Ib).
- C Menisktransplantation kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).

Anden behandling

- A Behandlingen af knæartrose bør inkludere undervisning (Ia).
- A Kortbølge- eller elektromagnetisk felt-terapi har ingen dokumenteret effekt ved knæartrose og kan derfor ikke anbefales (Ia).
- B* Magnetiske bandager har ingen dokumenteret effekt ved knæartrose og kan derfor ikke anbefales (Ib).
- A Lavdosis laserterapi kan ikke anbefales som smertebehandling ved knæ-OA (Ia).
- A Ultralyd kan ikke anbefales til smertebehandling ved knæartrose (Ia).
- B* Transkutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan forsøges til smertebehandling af patienter med knæ-OA (Ia).
- B Effekten af termoterapi er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (Ib).

- C Effekten af mudderpakninger og spabade er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (II).
- B Den foreliggende evidens er sparsom, men tyder ikke på nogen særlig effekt af massage ved knæartrose, hvorfor denne behandling ikke kan anbefales (IIb).
- B Valgiserende skinner reducerer smerten og bedrer gangfunktionen ved knæartrose med varusfejlstilling og kan forsøges (Ib).
- B Effekten af elastiske bandager er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (Ib).
- B Anvendelse af tape er for ringe belyst til at kunne anbefales generelt, men kan anvendes forsøgsvis under udarbejdelse af et træningsprogram (1b).
- B Effekten af hækiler er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (Ib).

1 Indledning

1.1 Baggrund

Artrose eller osteoartrose (OA) er en degenerativ leddilidelse, der i de senere år har været genstand for stigende opmærksomhed, både politisk og fra patientforeninger og fagfolk. Degenerative processer i leddene er en del af menneskets naturhistorie, og hvis man bliver gammel nok, vil næsten alle blive ramt af sådanne forandringer. Genetiske faktorer vil påvirke forløbet; særligt heldige vil kunne klare mange ledbelastninger livet igennem uden større problemer, mens andre er disponerede for at udvikle tidlig OA, for eksempel udløst af skader.

Af alle led er knæleddet af størst betydning for individets sociale funktion. Et vel-fungerende knæled er således afgørende for, om man uden hjælpemidler eller hjælp fra andre kan komme op at stå, om man kan gå på flad vej eller trapper – og hvilken distance man kan bevæge sig. Allerede fra 55-års-alderen har omkring 10% af befolkningen vedvarende smerter pga. knæartrose, og i seniet vil op mod 1/3 af alle blive afhængige af andres hjælp på grund af knæledsproblemer. Det gør knæartrose til den hyppigste behandlingskrævende degenerative ledsygdom og den, der er forbundet med de største samfundsmæssige omkostninger.

Der bliver årligt brugt store summer på behandling af knæartrose, både non-farmakologisk, medicinsk og kirurgisk. Interessen vil naturligt samle sig om evidensen for disse behandlinger, hvoraf mange fortsat er under udredning. Ved vurdering af evidensen er det vigtigt at være opmærksom på det forhold, at en person med knæartrose typisk skal leve mellem 20 og 30 år med sine knæproblemer, mens de fleste studier kun følger patienterne gennem måneder – i bedste fald 1 år. Der er i dette referenceprogram søgt evidens for den længst mulige effekt af behandlingerne, og anbefalingerne understreger tidsperspektivet i den udstrækning, det lader sig gøre.

1.2 Definition af knæartrose

Knæartrose kaldes i daglig tale slidgigt i knæene. Sygdommen benævnes også osteoartrose (OA) i knæleddene eller knæosteoartrose. I den internationale diagnosefortegnelse (International Classification of Diseases) har den koderne M17.0-M17.9 (293).

Sygdommen er karakteriseret ved gradvist fremadskridende destruktion af ledbrusken i knæleddet ledsaget af reaktion fra den periartikulære knogle (75). Sygdommen fører til smerter, fejlstilling og funktionstab.

Det er kendetegnende, at:

- Der er begrænset overensstemmelse mellem radiologiske forandringer, subjektive gener og fund ved den kliniske undersøgelse.
- Diagnosen knæartrose stilles på baggrund af både
 - kliniske symptomer og

- objektive ledforandringer.

Hvis det er nødvendigt med en endelig dokumentation af OA, herunder graden af ledpåvirkning, kræves der

- supplerende billeddiagnostik.

Der indgår således både kliniske og radiologiske fund i klassifikationskriterierne opstillet af den amerikanske reumatologiske forening (American College of Rheumatology, ACR (6), Appendiks 2).

1.3 Afgrænsning

OA er som sygdom ikke en enkelt, veldefineret enhed, men kan optræde både som en rent primær lidelse og sekundært til andre sygdomme og skader. OA er karakteriseret ved tab af brusk, fortætning af den underliggende knogle og nydannelse af knogle ved leddets kant. Der er ved OA forandringer i alle leddets elementer, herunder også ledhinden og de omkringliggende bløddele i form af ledkapsel, ledbånd og muskler.

En bredere definition af OA kunne være: ”en gruppe overlappende sygdomme, som har forskellig ætiologi, men fører til ensartede biologiske, morfologiske og kliniske følger. Sygdomsprocesserne omfatter hele leddet, dvs. brusken, den lednære knogle, ledbånd, ledkapsel, ledhinde og de til leddet hørende muskler”. I de senere stadier vil OA føre til tab af brusk fra leddets overflade, først i form af revner (fissurer), siden ulcerationer (afsprængninger) og endelig blotlægning af den underliggende knogle. Selv i dette stadium er der kun angivelse af smerter – kardinalsymptomet ved OA – hos ca. halvdelen af personerne med sådanne ledforandringer.

OA kan i tidlige stadier forekomme uden samtidige røntgenologiske forandringer, som dog i hverdagen er en meget væsentlig del af udredningen.

I dette program er medtaget de relevante publicerede undersøgelser af behandlingen af knæartrose, idet der ved litteraturgennemgangen er lagt vægt på relevansen for danske forhold. Med et så bredt spektrum af behandlinger vil der uundgåeligt være vekslende oplysninger omkring den diagnostiske afgrænsning af deltagerne. Det har dog været et krav, at patienterne havde en sandsynlig knæartrose med dokumenterede smerter som væsentligste kliniske manifestation. En del behandlinger, især af non-farmakologisk og kirurgisk art, kan af oplagte årsager ikke undersøges i blindede studier, men studierne er søgt kvalitetsvurderet ud fra de muligheder for uafhængig vurdering af behandlingsresultatet, der kan skabes med disse forudsætninger.

Hovedsigtet i referenceprogrammet har været behandling af knæartrose. Diagnostiske procedurer har ikke været genstand for en ligeså systematisk litteraturgennemgang, ligesom ætiologiske og patofysiologiske mekanismer kun er nævnt, hvor arbejdsgruppen har fundet det relevant for forståelsen af teksten.

En række behandlinger, især behandlinger med naturlægemidler, er i litteraturen beskrevet i studier af stærkt vekslende kvalitet. Området er meget bredt og uensartet, og arbejdsgruppen har manglet uvildige, interesserede fagspecialister til at gå ind i formuleringen af fokuserede spørgsmål. Dette emne kan tages op ved en revision af programmet, afhængigt af udviklingen inden for den publicerede faglitteratur.

1.4 Målgruppe

Målgruppen for referenceprogrammet er primært sundhedsfagligt personale inden for den primære og sekundære sundhedssektor, som undersøger, behandler og rådgiver patienter med knæ-OA, dvs. læger, fysioterapeuter og plejepersonale, men også ansatte inden for sundheds- og socialforvaltningen, politikere, patienter og pårørende til patienter med knæ-OA.

2 Diagnostik ved knæartrose

2.1 Symptomer

Der kan uden kendt udløsende faktor indtræde en akut forværring med et inflammatorisk præg, men i lange perioder kan patienterne have »stabile« gener, med forudsigelig symptomforværring udløst af bestemte belastninger.

Symptomerne afspejler dels forandringer i og omkring selve leddet, dels sekundære gener efter aftagende brug af leddet.

2.1.1 Symptomernes karakter

- *Ledsmerter.* Smerter er langt den hyppigste klage. I begyndelsen udløses disse som regel af større anstrengelser, hvilket giver patienten mulighed for i et vist omfang at forebygge symptomerne, dog med fare for et gradvist funktionstab. Den hyppigste klage ved OA er belastningsrelaterede smerter, der ofte beskrives som »dybe« eller borende. I visse tilfælde projiceres smerterne til områder væk fra leddet. Som et tegn på forværring kommer senere *belastningstriaden* med 1) igangsætningssmerter, 2) en vis lindring efter let aktivitet, og 3) igen smerter efter yderligere aktivitet. Ved fremskreden OA ses hvilesmerter og/eller natlige smerter. Disse synes at være et prognostisk dårligt tegn med hurtigere progression af lidelsen.
- *Ledstivhed.* Morgenstivhed kan vare nogle få sekunder eller betydeligt længere – dog som regel under 1/2 time, og hænger sammen med sværhedsgraden af lidelsen.
- *Hævelse.* Kan skyldes osteofytdannelse, inflammatoriske forandringer i synovialis og ledkapselen omkring leddet og/eller intraartikulær ansamling af ledvæske. Bløddelhævelsen er overvejende reversibel afhængigt af spontanforløb eller evt. behandling.
- *Bevægeindskrænkning.* Kan være forårsaget af bløddelssvulst, fibrose af synovialis, osteofytose og i sværere tilfælde leddestruktion. Ved længerevarende bevægeindskrænkning ses der skrumpning af kapselen og det periartikulære væv (muskler, sener). Der opstår typisk ekstensionsdefekt, som i begyndelsen er reversibel, men som senere kan udvikle sig til egentlig kontraktur, et forhold, der kan medføre både kirurgiske og optræningsmæssige problemer.
- *Fejlstilling.* Både varus (hjulben) og valgus (kalveknæ) ses ved i øvrigt normale knæ, men kan også opstå ved slid på brusken. Ved fremskreden osteoartrose kan det skyldes decideret sammenfald af ledfladen.
- *Funktionstab og muskelsvækkelse.* Alle de øvrige nævnte faktorer summeres op i et gradvist tab af funktion. Dårligere styring af leddet på grund af muskelsvækkelse medfører risiko for yderligere skade. Objektivt kan svækkelsen ofte erkendes ved muskelatrofi, og patienten vil selv bemærke reducerede muligheder for brug af leddet.
- *Instabilitet.* Den aftagende muskelstyrke kan føre til (fornemmelse af) instabilitet, hvilket også kan skyldes skader på de kollaterale ligamenter eller ligefrem luksation.

- *Bløddelsproblemer.* Formentlig som følge af fejlbelastning ved knæartrose kan pes anserinus reagere med en smertetilstand. Smerterne er lokaliseret lige over og under mediale ledlinje, og de kan være meget vanskelige at skelne fra smerter fra leddet. Smerterne kan stråle ned langs tibia mod anklen.
- *Skurren* (= krepitation) og ledlyde. Bevægelse i leddet kan give både følelig og hørlig skurren. Ved udtalte bruskforandringer på et delvist denuderet ledhoved i knæet kan der komme grovere krepitation og ligefrem tydelige knagelyde.

2.1.2 Symptomernes sværhedsgrad

Både i den daglige klinik og i forbindelse med videnskabelig undersøgelse af en behandlingseffekt er det vigtigt at råde over standardiserede sæt af kriterier for sværhedsgraden af sygdommen. Til dette formål har Osteoarthritis Research Society International (OARSI) og Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Committee udarbejdet en række kerneparametre til vurdering af sværhedsgraden af knæartrose (7;25). Disse parametre giver samlet udtryk for sygdommens sværhedsgrad ved måling af selvrapporterede symptomer inden for domænerne smerte, funktion og patientens overordnede vurdering. Der kan her anbefales internationalt anerkendte spørgeskemaer, hvoraf

- Algofunctional Index (AFI) (159) og
- Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (24)

er de mest benyttede.

For at vurdere om en ændring inden for disse kerneparametre er tilstrækkelig til at være klinisk betydningsfuld, har OARSI/OMERACT udarbejdet kriterier for respons (216) til anvendelse i undersøgelser af en behandlingseffekt.

2.1.3 Klinisk undersøgelse

2.1.3.1 Objektiv undersøgelse

Den objektive undersøgelse af patienten, herunder gennemgang af knæleddet, har til formål at sandsynliggøre og graduere diagnosen OA.

- 1) *Øget ledomfang.* Dette kan måles i cm i forhold til det raske knæ ved ensidig knæartrose og kan skyldes a) ossøs nydannelse, b) hævelse af lednære bløddele, herunder synovialis, eller c) væskeansamling.
- 2) *Ansamlings af væske.* Anslag af patella anses for at være tilstrækkeligt til påvisning af dette. Ved ønske om sikkerhed for størrelsesordenen af væskeansamlingen i leddet bør der udføres supplerende ultralydsundersøgelse. Denne vil også kunne anvendes ved eventuel udtømmning af væsken.
- 3) *Bevægeindskrænkning.* Påvisning af indskrænket bevægelighed i forhold til den raske side, evt. sammenlignet med knæets normale bevægelighed, kan anbefales som en sensitiv, men ikke-specifik test.
- 4) *Krepitation.* Følelig eller hørlig krepitation fra knæleddet under bevægelse er en sensitiv undersøgelse for patellofemoral OA, men ikke specifik for dette.

- 5) *Quadricepsatrofi*. Svind af m. quadriceps sker ved enhver længerevarende smerte- eller funktionspåvirkning af knæleddet og kan anvendes til klinisk graduering, ikke til diagnostik.

2.1.3.2 Differentialdiagnostik

Der skal ved diagnosen knæartrose tages stilling til muligheden for andre årsager til knægener.

- 1) *Anden grundlidelse*. OA kan forekomme som primær sygdom, men visse disponerende sygdomme og faktorer kan medføre en tidligt indsættende eller accelereret udvikling af OA. Dette kan forekomme i enkelte led eller polyartikulært afhængigt af tilstanden. Den vigtigste sygdom med ledsagende knæartrose er artrit, men andre medicinske grundsygdomme kan føre til ledsygdom, og knæartrose kan være det første tegn. Undersøgelsen af knæleddet indebærer derfor en samtidig generel lægelig, medicinsk gennemgang.
- 2) *Smerteudstråling*. Smertesmerter i knæregionen kan have oprindelse i både columna lumbalis og hofteled.
- 3) *Bløddelssmerter*. Gener fra lednære sener og muskler kan opstå efter simple belastninger, og det kan være vanskeligt at skelne mellem symptomer fra disse bløddele og symptomer, der skyldes OA.

Den kliniske undersøgelse skal afkræfte disse muligheder, før knæartrose kan accepteres som en relevant behandlingskrævende diagnose – uanset røntgenfund.

2.2 Billeddiagnostik

2.2.1 Primær billeddiagnostik:

I de tidligste stadier af knæartrose kan røntgenforandringerne være beskedne, men med stigende grad af ledpåvirkning kan der på røntgenbilledet påvises:

- Sklerosering af den subkondrale knogle
- Osteofytose

Ved klinisk mistanke om knæartrose hos patienter med moderate til svære kliniske symptomer (eller hvor der er differentialdiagnostiske overvejelser) bør første undersøgelse bestå af konventionel røntgenoptagelse i to projektioner, og i tilfælde af anterior knæledssymptomatologi bør der suppleres med en tredje projektion, som visualiserer det patellofemorale kompartment. I praksis er der således kun tre anatomiske regioner i knæleddet (det mediale kompartment, det laterale kompartment og det patellofemorale kompartment), som bliver visualiseret. Studier har dog vist, at konventionel ubelastet røntgenoptagelse af knæleddet i to projektioner har begrænset sensitivitet med henblik på detektion af tidlige artroseforandringer i form af begyndende ledspalteafsmalning (79).

Røntgenbilleder af knæleddet bør således altid foretages under vægtbelastning i stående stilling. Ved udførelse af forskningsprojekter eller ved undersøgelse af patienter, som man overvejer at behandle kirurgisk med tibiaosteotomi eller alloplastik, bør der endvidere suppleres med speciellprojektioner med let flekteret knæ og under vægtbelastning mhp. friprojektion af ledspalten. Hvis man overvejer proksimal tibiaosteotomi, bør man supplere med stående billeder af hele underekstremiteten, inklusive hofte- og ankelled, mhp. på præoperativ vurdering og planlægning.

Ved denne optageteknik sikres de bedst mulige betingelser for at afklare:

- Ledspalteforsnævring (som tegn på nedslidning af brusken).

Ved fremskreden OA kan der komme henfald af den lednære knogle, og på røntgenbillederne ses:

- Cystedannelse og
- Ledskred.

Røntgenforandringerne stemmer kun i et vist omfang overens med de kliniske symptomer (15;77).

2.2.2 Sekundær diagnostik

På grund af knæartrosens fokale natur er det vanskeligt at finde små lokaliserede forandringer med tilstrækkelig diagnostisk sikkerhed på konventionelle røntgenbilleder optaget under belastning. MR-scanning er i dag den mest sensitive og specifikke non-invasive metode til evaluering af bruskforandringer, herunder bruskdefekter og artrose. På grund af meget stor variation i de anvendte MR-metoder (stor variation i typer af MR-pulssekvenser) er der ikke etableret konsensus angående, hvilket undersøgelsesprogram der visualiserer brusk- og OA-forandringer bedst. Non-invasive MR-artrografiske metoder med evaluering af artrose i knæleddet under intravenøs indgift af gadoliniumkontrast har givet vigtige resultater og synes i øjeblikket at være den mest sensitive metode til evaluering af knæartrose (35).

3 Behandling af knæartrose

Generelt vil anbefalingerne vedrørende håndtering af knæartrose lægge sig tæt op ad gældende internationale guidelines, for eksempel som publiceret af European League Against Rheumatism (EULAR) (135). På trods af den relativt velafgrænsede problemstilling som knæartrose udgør, er håndteringen heraf på ingen måde enkel. Behandling af OA kræver en bredspektret behandlingsindsats og kan ud over non-farmakologiske interventioner (øvelser/fysioterapi, vægttab, undervisning i smertemestring) kræve supplerende farmakologisk og kirurgisk behandling (135).

Grundbehandling	Supplerende behandling
Vægttab	Diverse former for smertestillende behandling
Træning	
Alloplastik	

Det afspejler sig i daglig klinisk praksis, hvor behandlingstilbuddene er mangfoldige og til en vis grad uensartede. Det er imidlertid klart, at:

✓ Optimal behandling af knæartrose kræver en bredspektret behandlingsindsats bestående af en kombination af forskellige behandlingsmodaliteter.

Der foreligger ikke regelrette RCT, der belyser dette, men indirekte evidens fra talrige undersøgelser af forskellige behandlingsmodaliteter tyder på, at vigtigheden ikke mindst af vægttab, træning, patientuddannelse og hælklær ikke bør undervurderes i forhold til eller som supplement til analgetisk behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) eller svage analgetika (135).

Ud over effekten af behandlingen skal der naturligvis tages hensyn til eventuelle bivirkninger ved behandlingen, herunder behandlingens pris. Det er i overensstemmelse med god klinisk praksis – men med ringe evidensgrundlag – at:

✓ Behandlingen af knæartrose bør tilrettelægges efter individuelle forhold.

Herunder tænkes på:

- Mekanisk belastning (overvægt, mekanisk instabilitet, fysisk aktivitetsniveau)
- Symptomer (smerter, funktionstab)
- Inflammatorisk aktivitet
- Anatomisk lokalisation og grad af OA
- Andre forhold (alder, komorbiditet, polyfarmaci).

3.1 Træning

Fysisk aktivitet har i mange undersøgelser vist sig at have stor betydning for forebyggelsen af alvorlige folkesygdomme. Træning som terapeutisk redskab bør opfattes som et delelement af begrebet fysisk aktivitet, som også omfatter sport og motionsaktiviteter. Fysisk aktivitet som overordnet begreb består derfor af tre undergrupper, nemlig generel fysisk aktivitet i hverdagen (trappen frem for elevatoren), sports/motionsaktiviteter, hvor fysisk aktivitet er målet i sig selv, og træning som specifikt terapeutisk redskab.

Flere undersøgelser peger på, at personer med knæ-OA – formentlig på grund af lidelsen – har et væsentligt lavere fysisk aktivitetsniveau end en sammenlignelig gruppe raske (121). Et umiddelbart første mål med træning kunne derfor være at fremme det generelle fysiske aktivitetsniveau, således at patientens almentilstand forbedres, og risikoen for alvorlige sygdomme som diabetes, cancer og hjerte-kar-lidelser formindskes. Derudover vil øget fysisk aktivitet kunne påvirke patientens selvopfattelse, forstået som en ændring i smerteoplevelsen og oplevelsen af egen fysiske formåen. Det kan ikke udelukkes, at den gavnlige effekt af træning set i de hidtil publicerede studier i al væsentlighed skyldes denne generelle effekt.

Imidlertid er der typisk opstillet andre mål for anvendelse af træning i behandlingen af knæ-OA. Disse omfatter forbedring af patientens kondition, muskelstyrke, motoriske færdigheder og daglige funktionsevne, samt smertedæmpning, vægttab og/eller vedligeholdelse af vægttab. Bedre funktionsevne, smertedæmpning og vægttab kan karakteriseres som klinisk relevante mål i sig selv. Derimod må forbedring af kondition, styrke og motoriske færdigheder opfattes som delmål på vej mod de kliniske effektmål.

Uanset formålet med træningen bør man være opmærksom på, at træning ikke i alle tilfælde er gavnlig for patienten. Nogle få studier har registreret forekomst af bivirkninger, og de peger på, at for eksempel intensiv styrketræning kan forværre artrosens sværhedsgrad (233;246). Væsentligt øget fysisk aktivitet bør formodentligt derfor ske under hensyntagen til den individuelle patients sygdomsstatus og forudsætninger.

Anvendelsen af træning som terapi kompliceres yderligere af, at træningen kan gennemføres på utallige måder. For eksempel kan styrketræning gennemføres både som dynamisk træning og statisk træning, med anvendelse af alle musklens egenskaber eller kun dele heraf osv. Træningen kan foregå under superviserede forhold eller som hjemmetræning. Det kan ske i en gymnastiksal, ude i en skov eller i et varmtvandsbassin.

3.1.1 Effekten af træning

De fleste undersøgelser, som sammenligner træning med ingen træning, viser entydigt, at træning giver en moderat bedring af den fysiske funktionsevne og færre smerter på kort sigt (37;90;101;125;203;233;268) og på langt sigt (125;203;233). I alle studier er der trænet i mindst 8 uger.

Den positive effekt af træning på smerter og fysisk funktion bekræftes af tre systematiske review (2;40;91), det nyeste review og den nyeste guideline på området, begge fra 2005 (230;231). Sidstnævnte, ”the MOVE consensus”, er en guideline, hvor en ekspertgruppe ved gradvis elimination – ved hjælp af den såkaldte DEL-PHI-proces (134) – er nået frem til 10 kerneudsagn om træning ved OA, som derefter

ter er undersøgt ved systematisk review, herunder vægtning af anbefalinger og scoring af evidensgrad.

Der er ikke foretaget undersøgelser, der stratificerer effekten efter sværhedsgraden af OA. Undersøgelser af patienter med let til moderat radiologisk knæartrose (Kellgren grad 1-3) har samstemmende vist en moderat, men sikker effekt på smerter og funktion af træning sammenlignet med ingen træning (90;101;125;203;268).

Træning mindsker smerter ved let til moderat knæartrose (Ib) og forbedrer funktionen ved alle grader af knæartrose (Ia).

A Behandlingen af knæartrose bør inkludere træning (Ia).

Hos patienter med svær knæartrose, som stod på venteliste til en tibiaosteotomi eller knæalloplastik, eller som havde svær radiologisk knæartrose (Kellgren 3-4), har to mindre studier ikke vist overbevisende smertelindrende effekt af træning (37;233). De små materialer bør dog suppleres med yderligere evidens, før generelle anbefalinger kan gives på dette område.

Der foreligger ikke undersøgelser, der belyser, om træning har betydning for behovet for knæalloplastik ved svær knæartrose eller eventuelt påvirker sygdomsprogressionen.

3.1.2 Træningsformer/typer af træning

Flere meget forskellige træningsprogrammer har vist sig effektive ved behandling af knæ-OA, for eksempel:

- 40 minutters gangtræning tre gange om ugen i 18 måneder, de første 3 måneder i gymnastiksal, hvorefter gangtræningen foregik usuperviseret i parker og på gader (80).
- Et sammensat program omfattende holdtræning to gange om ugen og hjemmetræning 3 dage om ugen i 8 uger. Programmet bestod af udspænding, træning på kondicykel i 20 min (50-60% af maksimal puls), styrketræning af lårmuskler (20-40 gentagelser med 0-3 kg. i vægtmanchet), trappetræning og koncentrisk og excentrisk træning af lår- og hasemuskler (20-40 gentagelser med 5-15 kg) (90).
- Træning i 6 måneder med fem øvelser, som udførtes dagligt, stigende til 20 gentagelser af hver øvelse. De fem øvelser var:
 - 1) Isometrisk træning af lårmusklerne. (Langsiddende med sammenrullet håndklæde under knæet. Stræk knæet og hold kontraktion i 5 sek.).
 - 2) Lårmuskeltræning siddende. Stræk knæet halvt, og hold stilling i 5 sek.
 - 3) Hasemuskeltræning fremliggende. Bøj knæet.
 - 4) Lårmuskeltræning siddende. Stræk knæet halvt og hold stilling i 5 sek. med modstand med træningselastik.
 - 5) Træd op og ned ad et trin (203).

Et systematisk review suppleret med en metaanalyse af 13 RCT har fastslået, at konditionstræning og styrketræning af quadriceps er lige effektive (230).

A Konditionstræning og styrketræning er lige effektive midler til at opnå smertelindring og funktionsbedring (Ia).

Dette bekræftes af the MOVE consensus (231), som endda går videre og anbefaler, at konditionstræning og styrketræning kombineres – vel vidende, at der ikke er evidens herfor.

Der er ikke noget, der tyder på, at én træningstype er bedre end en anden træningstype, hverken med hensyn til typen af muskelkontraktion/ledbevægelse, eller med hensyn til om der trænes i en lukket kæde (fod i kontakt med underlaget) eller i en åben kæde (fod ikke i kontakt med underlaget) (101;123;125;152;161;268;276).

To studier har undersøgt, om træningsdosis har betydning for effekten af træning. Det ene studie fandt, at der ikke var forskel mellem høj og lav intensitet ved træning på kondicykel, men der var et frafald på 28%, hvilket behæfter resultatet med stor usikkerhed (175). Det andet studie fandt bedre effekt af et hjemmeprogram med moderat vægtbelastning end af et hjemmeprogram uden vægtbelastning (214).

I et Cochrane-review (40) har man på basis af ovenstående konkluderet, at træning med hhv. høj og lav intensitet er lige effektive.

A Der er ikke i dag dokumentation for at vælge en bestemt type træning til patienter med knæartrose (Ia).

Der er ingen viden om sammenhængen mellem valg af træningstype og patientens faktiske OA-status, for eksempel tilstedeværelsen af fejlstillinger. Når man hertil lægger den manglende viden om sammenhængen mellem træningsdosis (varighed, intensitet og frekvens) og effekten af træningen, bliver det meget vanskeligt at opstille entydige kliniske anbefalinger for anvendelsen af træning for patienter med knæartrose.

I mangel af bedre viden er det arbejdsgruppens vurdering, at træningen ved knæartrose bør lægges tæt op ad de programmer, der er beskrevet i interventionsstudier (37;80;90;101;125;203;233;268). Det er arbejdsgruppens erfaring, at særligt ved patellofemoral OA kan smerter vanskeliggøre eller umuliggøre træning.

Der er et stort behov for flere studier, som undersøger, om træningsdosis har betydning for effekt og bivirkninger, samt om træningsdosis skal tilpasses knæartrosens sværhedsgrad (klinisk og/eller radiologisk).

3.1.3 Tilrettelæggelse af træning

Intuitivt ville man forvente en god effekt af holdtræning, idet patienter i samme situation kunne udveksle erfaringer og støtte hinanden. Imidlertid kunne man modsat også forestille sig, at en individuel tilrettelæggelse af træningen ville betyde, at den blev langt mere specifik og dermed mere effektiv.

Flere studier har undersøgt, om tilrettelæggelsen af træningen har betydning for træningseffekten.

Et velgennemført studie med 126 personer fandt, at der ikke var forskel mellem effekten af individuel fysioterapi og effekten af holdtræning (90). Dette er blevet bekræftet i en Cochrane-metaanalyse (91) og af the MOVE consensus (231).

A Holdtræning og individuel fysioterapi er lige effektive midler til at opnå smertelindring og funktionsforbedring (Ia).

Et centralt element i al træning er dog at tilpasse træningen til den enkelte patient med hensyntagen til for eksempel alder, komorbiditet og mobilitet generelt (231).

Dette må have betydning for at opretholde compliance til træningsprogrammet, men der foreligger ikke evidens på området ved OA.

Et velgennemført studie med 214 personer har vist bedre effekt af hjemmetræning suppleret med klassebaserede knæhold de første 8 uger end hjemmetræning alene både efter 8 uger, 26 uger og 52 uger (184). To mindre RCT (27 personer (50); 42 personer (52)) af dårligere kvalitet understøtter ikke anvendelsen af superviseret træning.

B Hvis hovedvægten i træningsindsatsen ligger i hjemmet, bør træningen indledes med et superviseret forløb (1b).*

Et enkelt studie med 46 personer har vist, at træning i bassin har samme effekt på den fysiske funktionsevne som det samme træningsprogram på land, men giver en bedre smertelindring (299). Andre undersøgelser af blandede grupper af patienter med knæ- og hofteartrose eller artrose og leddegigt viser, at træning i vand og på land har den samme effekt.

B Træning på land er lige så effektivt som træning i vand (1b).*

Der er behov for yderligere undersøgelser af, om patienter med moderat til svær knæartrose har bedre effekt og færre bivirkninger ved træning i vand end på land.

Et relevant spørgsmål kunne være, om en eller flere af de farmakologiske eller non-farmakologiske metoder til smertelindring kunne øge effekten af træning. Det er desværre ikke belyst.

3.1.4 Træningscompliance

En naturlig forudsætning for en optimal effekt af træning er, at patienterne gennemfører en tilstrækkelig mængde træning. Traditionelt har man udtrykt patientens evne til at gennemføre den afmålte træning som patientens compliance eller villighed til at følge den angivne dosis.

En redegørelse for compliance vanskeliggøres derfor, når man ikke kender den rette dosis af træning. Et review med fokus på compliance til træningsprogrammer for patienter med knæartrose finder, at de eksisterende studier er kortvarige, og at der ikke er anvendt validerede effektmål til at vurdere compliance (177).

Ikke desto mindre er problemstillingen relevant, specielt set i lyset af at patienter med knæartrose kan blive udsat for et vist ubehag og smerter i forbindelse med en træningsseance, hvilket naturligvis vil modvirke en høj compliance.

Der er kun få undersøgelser, som direkte har undersøgt, om compliance til et træningsprogram har indflydelse på behandlingseffekten. En undersøgelse fandt bedre effekt på fysisk funktionsevne hos den tredjedel, som angav at have udført et hjemmetræningsprogram flest gange, sammenlignet med den tredjedel, som angav at have udført hjemmetræningsprogrammet færrest gange, både efter 6 og 18 måneder (279).

Ved at ekstrapolere fra den generelle træningslitteratur kan man anbefale for eksempel telefonkontakt, grafisk feedback, deltagelse af ægtefælle, personlig træner, træningsdagbog og lignende i et forsøg på at øge compliance (231).

Der foreligger klar evidens for, at diverse undervisningsmæssige tiltag kan øge den generelle fysiske aktivitet og medvirke til at fastholde patienter i træningspro-

grammer, som det refereres i the MOVE consensus (231). Denne øgede fysiske aktivitet øger alt andet lige effekten af træningen.

A Generelt gælder det for træning, at der bør iværksættes strategier til at øge compliance (Ib).

Individuel træningstilrettelæggelse og supplerende undervisningsseancer kunne som anført ovenfor tænkes at øge compliance (231). At dette også fører til en bedre effekt af træning ved OA understøttes kun af ekspertudtalelser.

3.1.5 Træningsskader

Få studier beskriver i detaljer eventuelle bivirkninger i forbindelse med træning, men vi ved, at der i flere studier har været nogle få patienter, som er udgået på grund af smerteforværring ved træningen. Der er ingen viden om, hvad der er årsag til smerteforværringen. Næsten alle studier beskriver en progression i træningen over nogle uger ved gradvist at øge belastningen, antal gentagelser eller træningstiden. Erfaringen viser, at for hård belastning i begyndelsen ofte forværrer symptomerne, og det er et generelt træningsprincip at begynde med en træningsdosis tilpasset træningstilstanden og derefter gradvist øge træningsdosis, i takt med at træningstilstanden bedres. Smerter i forbindelse med træningen er ikke ualmindelige, men det er her vigtigt at skelne mellem smerter fra det OA-ramte led og mere generelt muskelubehag. Alle, der går i gang med et uvant træningsprogram, vil opleve ubehag i dagene efter. Dette er ufarligt og blot et tegn på, at man har været aktiv under træningen. Derimod må deciderede ledsmerter dagen efter en træningsindsats give anledning til overvejelser, om hvorvidt træningen bør fortsætte. Hvorvidt patienten kan anbefales smertestillende behandling i forbindelse med træning, er på grund af den manglende dokumentation et åbent spørgsmål.

✓ Det anbefales at begynde med en lav træningsdosis, som derefter gradvist øges under hensyntagen til smerter og ledhævelse.

Ved en opgørelse af 34 træningsstudier rapporterede de ni, at der ikke var nogen bivirkninger af træningen (53;71;101;149;161;174;189;213;257), mens 11 rapporterede større eller mindre grad af forværring af knæartrose eller andre komplikationer til selve træningen (16;80;203;211;212;214;219;233;263;278;299). I 14 studier forholdt man sig overhovedet ikke til bivirkningsproblematikken (20;37;50;52;90;102;122;139;175;189;223;225;261;268).

3.2 Vægt og vægttab

Overvægt og vægttab har stor betydning for udvikling og behandling af knæartrose. For det første er overvægt en væsentlig risikofaktor for udviklingen af knæ-OA, og for det andet kan vægttab hos overvægtige patienter med knæartrose mindske symptomerne og/eller hæmme forværringen af knæartrosen.

3.2.1 Betydningen af overvægt

En række store epidemiologiske undersøgelser – både case-control-undersøgelser, herunder tvillingeundersøgelser, og kohorteundersøgelser – understreger kraftigt, at

overvægt er en af de vigtigste, hvis ikke den vigtigste, faktor for udviklingen af knæartrose (57;58;61;65;66;82;96;107;109;144;156;176;205;238;252;291;301).

Størrelsen af denne øgede risiko er betydelig. Kvinder med BMI >26,4 har mere end dobbelt så stor risiko (OR = 2,3) som normalvægtige for at udvikle knogledannelse som udtryk for knæartrose (107). Kvinder med højt BMI i 40-års-alderen har en ni gange forøget risiko for at få foretaget knæalloplastik, mens mænd med højt BMI i 40-års-alderen har en fire gange forøget risiko (238). Jo sværere overvægt, jo større risiko for at få foretaget knæalloplastik (61).

Der er således overbevisende evidens for, at overvægt er associeret med knæartrose.

Flere af undersøgelserne peger på, at overvægt i en tidlig alder er særligt risikabel med hensyn til udviklingen af knæartrose (66;144;238). Overvægtige mænd (BMI >25) mellem 20 og 30 år har en tre gange større risiko for at udvikle knæartrose end normalvægtige. Denne sammenhæng er kraftigere end for mænd i aldersklasserne 30-40 år og 40-50 år (96).

Nogle studier påviser, at risikoen for at udvikle knæartrose falder, hvis man taber sig (82).

En tværsnitsundersøgelse (n = 1.003) har vurderet associationen mellem radiologisk knæartrose og risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Efter korrektion for BMI var der en sammenhæng mellem knæartrose og hyperglykæmi, hypercholesterolemæmi, hypertension og diuretikaforbrug. Dermed antydes, at artrose måske kan opfattes som en systemisk sygdom og ikke kun er forårsaget af den øgede mekaniske belastning (106).

En ældre, men større tværsnitsundersøgelse (n = 3.905) har ikke fundet denne sammenhæng (65).

Et andet argument, for at knæartrose ikke blot skyldes den øgede mekaniske belastning, kunne være, at overvægt også er beskrevet at være associeret med artrose i ikke-vægtbærende led (205) (tværsnitsundersøgelse).

I modsætning hertil fandt en stor undersøgelse af patienter med så svær OA i hofte eller knæ, at det medførte alloplastik, en øget risiko for udvikling af knæartrose i det andet knæ hos både svært overvægtige (BMI >30, OR = 8,1) og overvægtige (BMI >25, OR = 5,9), mens der ikke var øget risiko for OA i hofter eller generaliseret OA (256).

Et stort tvillingestudie (261 monozygote par, 524 dizygote par) viste, at der var en association mellem overvægt og knæartrose (OR = 3,9 mellem øverste og nederste BMI-kvartil), og at både BMI og knæartrose var arveligt. Sammenhængen mellem overvægt og knæartrose kunne imidlertid med stor sandsynlighed ikke tilskrives genetiske faktorer (173).

Det er arbejdsgruppens vurdering, at overvægt er den mest betydende kendte livsstilsrelaterede enkeltfaktor af betydning for udviklingen og forekomsten af symptomerne ved knæartrose.

3.2.2 Vigtigheden af vægttab

Tre RCT har sammenlignet en gruppe patienter med knæ-OA, som gennemgik et vægttabsprogram, med en gruppe, som ikke gennemgik et sådant vægttabsprogram (56;189;191). Vægttabsprogrammerne i disse studier var ikke lige effektive, men

vægttabet medførte i alle tilfælde en positiv effekt på både smerte og funktion. Af det seneste studie fremgår det, at et vægttab på 10% fører til en funktionsforbedring på 28% (56). Vægttabet skal have en vis størrelse (>5%) for at have effekt.

A Er man overvægtig og har knæartrose, kan man dæmpe symptomerne væsentligt ved at tabe sig mere end 5% af sin kropsvægt (Ib).

Christensen fandt ingen effekt på ledsymptomer ved et vægttab på 4,3%, men effekt ved et vægttab på 11,1% (56). Messier fandt ingen effekt af et vægttab på 4,9% (189).

A Vægttabet skal vedligeholdes for at være effektivt (Ib).

Det springende punkt vedrørende vægtreduktion som middel til behandling af knæartrose er, hvor stort et vægttab man realistisk kan forvente i en almindelig population af lettere overvægtige patienter med knæartrose, og hvor lang tid vægttabet kan fastholdes.

I undersøgelser af overvægtige patienter med knæartrose kan man fastholde et vægttab i 18 måneder, forudsat at man opretholder kontakt til patienten (189).

En anden vigtig målgruppe for vægtreduktion er patienter med type 2-diabetes. Her har man i de bedste studier kunnet opnå og vedligeholde et vægttab større end 5% hos halvdelen af patienterne gennem 2-4 år – igen under forudsætning af, at patienterne følges med 1-4 ugers interval i de første måneder og derefter med 1-2 måneders interval. Hvis patienterne følges med længere tidsinterval, opnås der kun et beskedent vægttab. Stoppes de ambulante kontrolbesøg, vil hovedparten af patienterne hurtigt tage på i vægt. Det anbefales, at patienterne ved disse kontroller ses af en diætist eller sygeplejerske med indsigt i adfærdsmodifikation, kost og motion (168).

Ved at generalisere fra undersøgelser af andre patientkategorier må vi konkludere, at opnåelse og fastholdelse af større vægttab kræver hyppig ambulant kontrol med kontakt til specialuddannet personale, eventuelt suppleret med medikamentel behandling. Motion er vigtig for at fastholde et vægttab.

3.2.2.1 Vægttab og træning

De to undersøgelser, der har sammenlignet træning med vejledning i vægttab/kostvejledning blandt overvægtige patienter med knæartrose, har ikke kunnet demonstrere nogen forskel (16;189) (Ib). Der er lavet tre undersøgelser, som belyser, om en kombination af træning og patientundervisning har en bedre effekt end træning alene. Der var ingen forskel på, om træningen blev suppleret med generel patientundervisning, men i de to undersøgelser, hvor træningen blev kombineret med patientundervisning og understøttende strategier til at tabe sig i vægt hos personer med BMI ≥ 28 , var der en tendens til, at træning suppleret med patientundervisning var bedre end træning alene (140;189;190).

✓ Hos overvægtige med knæartrose er det en fordel at kombinere træning og instruktion i vægttab.

3.2.2.2 Vægttab og knæalloplastik

Der er en klar sammenhæng mellem graden af overvægt og risikoen for at udvikle OA i en grad, så alloplastik bliver nødvendig. Overvægt øger risikoen for at udvikle operationskrævende knæartrose (238).

3.3 Farmakologisk behandling

Klinisk erfaring viser, at tiltag som træning og vægttab ikke kan stå alene. De fleste patienter har periodevis eller konstante smerter, som nødvendiggør yderligere behandling.

Som altid i smertebehandling ved kroniske sygdomme drejer det sig om en balancegang mellem effekt og bivirkninger, ved knæartrose med det yderligere perspektiv, der ligger i en varighed af sygdommen i størrelsesordenen 20-30 år.

3.3.1 Paracetamol

Paracetamol er et velkendt og sikkert simpelt analgetikum, der anvendes som basisbehandling ved en lang række smertetilstande. Også ved knæartrose har paracetamol i en årrække stået som førstevalg – primært ud fra en afvejning af paracetamols beskedne bivirkninger i forhold til de gastrointestinale bivirkninger ved NSAID. Imidlertid har det knebet med undersøgelser, der har dokumenteret paracetamols effekt.

Ifølge en nylig Cochrane-analyse (271) fandtes paracetamol at have en bedre smertestillende effekt end placebo ved knæartrose. Det er usikkert, om denne forskel er af klinisk relevans. I den seneste publicerede metaanalyse kunne der kun påvises ubetydelig effekt af paracetamol (30).

Effekten er som anført ganske beskedne og vedrører en række smerteparametre: Natlig smerte, smerte om dagen, smerte ved gang, modificeret HAQ-smerte m.m. Der er også effekt på parametrene ”patient global assessment” og ”physician global assessment”. Der er derimod ingen effekt på funktionen, for eksempel målt med WOMAC eller AFI (Ia).

I samme undersøgelse fandtes der ingen forskel på bivirkningsfrekvens og bivirkningsbetinget behandlingsophør hos de placebobehandlede og de paracetamolbehandlede patienter (Ia).

Paracetamol opfattes sædvanligvis som fri for gastrointestinale bivirkninger. Et par epidemiologiske undersøgelser fra de senere år sætter imidlertid spørgsmålstegn ved denne opfattelse. Disse data tyder på et øget risiko for gastrointestinale bivirkninger, specielt i doser på over 2 g dagligt (95). En yderligere analyse i form af et registerbaseret case-control-studie af 2.105 cases og 11.500 kontroller (94) viste noget overraskende, at paracetamol i en dosis på over 2 g medfører en 3,6 gange forøget risiko for øvre gastrointestinale komplikationer. For NSAID var risikoen i mellemdosering øget 2,4 gange og i høj dosis 4,9 gange. Ved kombination af NSAID og paracetamol (>2 g dagligt) var risikoen øget hele 13 gange.

I en anden registerbaseret retrospektiv undersøgelse fandtes der ligeledes en dosisrelateret forekomst af dyspeptiske gener hos patienter i paracetamolbehandling. Patienter i behandling med større doser paracetamol (>2,6 g pr. dag) havde samme hyppighed af øvre gastrointestinale symptomer som personer i højdosisbehandling med NSAID (221). Der fandtes ingen øget risiko ved kombination af de to behandlinger.

Mekanismen bag disse gastrointestinale symptomer kunne være, at paracetamol in vitro er vist at være en svag hæmmer af COX-1 (287). Man må dog tage det forbehold, at paracetamols mulige association med gastrointestinale bivirkninger ved langtidsbehandling bygger på retrospektive, ikke-randomiserede undersøgelser med risiko for bias og confounders (4). Yderligere undersøgelser er påkrævet, før

spørgsmålet er endeligt afklaret. Der bør dog udvises øget opmærksomhed over for dyspeptiske gener ved høje doser paracetamol og kombineret behandling med højdosis paracetamol og NSAID.

Risikoen er dog nok lille, og der er ingen grund til at ændre den gældende rekommandation (14).

✓ Paracetamol er førstevalgspræparat ved smertetilstande, hvor andet farmakologisk angrebepunkt ikke er mere rationelt.

3.3.2 NSAID givet som tablet

Alene de analgetiske egenskaber ved NSAID gør, at de har en plads i behandlingen af OA. Muligvis er også den antiinflammatoriske effekt af betydning, da OA ofte er kompliceret med en – ganske vist mild – grad af inflammation (64).

NSAID er klassificerede som milde analgetika, der har væsentligt mindre smertereducerende effekt end opioder, men i modsætning til disse ikke medfører fysisk afhængighed.

Den efterfølgende omtale af NSAID tilstræber ikke at være en udtømmende gennemgang af disse stoffers kliniske farmakologi, men at give en oversigt over væsentlige forhold, der har betydning for det kliniske arbejde i forbindelse med behandling af knæartrose.

Den farmakologiske effekt af NSAID tilskrives hæmning af cyclooxygenase (COX), der findes i to former: COX-1 og COX-2. NSAID opdeles på baggrund af deres evne til at hæmme disse to enzymer i:

- Traditionelle NSAID (non-selektive NSAID), som i varierende grad hæmmer både COX-1 og COX-2, men har en overvejende COX-1-hæmmende effekt (markedsført i Danmark: aceclofenac, naproxen, ibuprofen, indometacin, diclofenac, piroxicam, phenylbutazon, flurbiprofen, ketoprofen, meloxicam, nabumeton, dexibuprofen, tiaprofensyre, tenoxicam, etodolac, lornoxicam)
- COX-2-hæmmere (COXIBs), der overvejende hæmmer COX-2 (markedsført i Danmark: etoricoxib, celecoxib, parecoxib (kun til injektion)).

3.3.2.1 Traditionelle NSAID

Der foreligger et stort antal RCT, der viser, at NSAID har en vis effekt på smerter og funktionsniveau ved knæartrose (31).

De fleste studier viser, at selv om der er dokumenteret effekt af behandling med NSAID på knæartrosesymptomer, er der ved behandling af denne patientkategori også en ikke ubetydelig placeboeffekt på op til 60% (60).

Effekten indtræder i løbet af få dage op til 1-2 uger, og behandling ud over dette tidsrum øger ikke behandlingseffekten yderligere. Hovedparten (74%) af dem, der har effekt efter 6 dage, har også effekt efter 6 uger, mens 76% af dem, der ikke har effekt efter 6 dage, heller ikke har det efter 6 uger (18). Andre studier har vist samme effekt efter 2 og 6 uger (33) og stigende effekt op til 3 uger (167). Ved tolkningen af studier over effekten af NSAID skal man tage hensyn til, at mange af

disse udelukkende inkluderer kendte NSAID-respondere, hvorved effekten af NSAID overvurderes (30).

En metaanalyse fra 2006 baseret på 12 RCT har demonstreret, at der er en bedre effekt af NSAID end af paracetamol, ikke blot på smerter, men også på funktionsrelaterede parametre som WOMAC (271). Størrelsen af effekten var dog beskeden. Ved sammenligning af hyppighed af dyspepsi fandtes det, at risikoen for behandlingsophør på grund af dyspepsi var øget to gange, mens risikoen for dyspepsi i det hele taget var øget 1,5 gang.

En tidligere metaanalyse på basis af 7 RCT (158) viste ligeledes, at NSAID har en bedre effekt end paracetamol på smerter ved knæartrose. Der var en større tendens til frafald på grund af bivirkninger i NSAID-gruppen, men den var ikke statistisk signifikant. Som i de fleste andre studier af NSAID var varigheden af effekten dog kort.

Samlet konkluderes det, at NSAID har en beskeden effekt på smerter og øger funktionsniveauet ved knæartrose (Ia). Effekten af NSAID er lidt bedre end effekten af paracetamol, men til gengæld er der flere gastrointestinale bivirkninger ved NSAID (Ia).

Desværre foreligger der ingen undersøgelser, der belyser, om NSAID virker ved behandlingssvigt med paracetamol. I klinisk praksis er der imidlertid næppe tvivl om, at der er en gevinst at hente.

✓ NSAID kan forsøges ved manglende effekt af paracetamol.

Med hensyn til valg af NSAID-præparat er en stor del af de undersøgelser, der sammenligner forskellige NSAID, behæftet med metodologiske svagheder, der vanskeliggør tolkningen (288). Afgørende forskelle på effekten ved OA er aldrig demonstreret (99), og der er enighed om, at effekten af NSAID er en klasseeffekt (1;135).

A Forskellige typer af NSAID har samme smertestillende effekt (Ia).

✓ Det billigste NSAID-præparat bør vælges.

I et klassisk studie, hvor paracetamol sammenlignes med en analgetisk (1.200 mg) og en antiinflammatorisk (2.400 mg) dosis ibuprofen, fandtes der ingen forskel på effekten ved knæartrose (38).

Tre systematiske review har godtgjort, at NSAID udviser stigende effekt med stigende dosis, men med affladning af dosisresponskurven, når man bevæger sig op gennem den almindelige terapeutiske dosis, for at flade helt ud ved de højeste rekommanderede doser (99). Den samme "ceiling"-effekt ses ikke for bivirkninger, hvorfor det anbefales at påbegynde behandling med standarddosis. Dosisstigning herudover giver kun beskeden ekstra effekt.

A NSAID-behandling skal indledes med rekommanderede doser – øgning af dosis medfører kun en beskeden øgning af effekten på bekostning af en stærkt øget frekvens af bivirkninger (Ib).

NSAID som gruppe anses ikke for at påvirke progressionen af OA, og er således ikke sygdomsmodificerende (3;12;245) (Ib). To NSAID (indometacin og diclofenac) er vist at kunne fremskynde den radiologiske progression af sygdommen ved

langtidsbrug, hvorfor man bør være tilbageholdende med ordination af disse to stoffer (127;224).

B Langtidsbrug af indometacin og diclofenac er relativt kontraindiceret, da sådan brug er associeret med radiologisk progression (IIa).

3.3.2.1.1 Effektens indtræden og varighed

Der synes at være en hel del patienter, som ikke responderer på NSAID (284). I en analyse af fire næsten identiske RCT af rofecoxib, celecoxib, nabumetone og paracetamol fandt man, at hovedparten af de OA-patienter, der responderer på behandlingen, opnår effekt i løbet af de første 6 dage, og at den derved opnåede effekt er en stærk prædikator for effekten efter 6 uger.

B Hvis der ikke er væsentlig effekt af NSAID efter 1 uge, bør behandlingen standses (IIa).

De fleste RCT er af kortere varighed – dvs. 6 uger eller derunder. Et studie, der sammenlignede naproxen og placebo, varede 2 år: Der var et betydeligt frafald, idet kun ca. en tredjedel af patienterne stadig var i studiet efter 2 år. Ca. hver femte patient trak sig på grund af manglende effekt (paracetamol 22%, naproxen 16%), og et tilsvarende antal på grund af bivirkninger (paracetamol 18%, naproxen 23%) (295). Man konkluderede, at begge behandlinger var uegnede til langtidsbrug. LINK-studiet (245), der sammenlignede tiaprofensyre, indometacin og placebo, er rapporteret til 5 års followup (indometacin-armen blev dog stoppet ved interimanalyse på grund af radiologisk progression). Også dette studie var udsat for et stort frafald, der vanskeliggør analyse af ”safety”-data. LINK-studiet viste som mange andre studier effekt på en række parametre efter 4 uger, men derefter var der ingen forskel på effekten af NSAID og af placebo i op til 5 år.

Da effekten på længere sigt således er tvivlsom, og risikoen for bivirkninger er kumulativ, må man generelt anbefale at behandle i så kort tid som muligt.

B Langtidsbehandling med NSAID (>6 uger) har begrænset effekt og frarådes (Ib).*

3.3.2.1.2 Bivirkninger

NSAID er associeret med en øget forekomst af gastrointestinale bivirkninger (kvalme, madlede, diare, abdominale smerter og mere alvorlige bivirkninger som solitære eller multiple erosioner eller ulcera i ventrikel eller duodenum med eller uden perforation og varierende grader af blødning). Disse gastrointestinale komplikationer kan optræde på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Hertil kommer, at en stor del (ca. 80%) af de patienter, der udvikler alvorlige gastrointestinale komplikationer ved brug af NSAID, får disse komplikationer uden forudgående advarselssymptomer (10).

Endoskopistudier har vist, at 15-20% af NSAID-brugere har sår i ventrikelslimhinden, noget sjældnere i duodenalmukosa, og risikoen for mavesårskomplikationer og hospitaliseringer knyttet hertil er 3-5-doblet, med en dødelighed ved komplicerede sår på 5-10% (10;204;297).

Hyppigheden af ukomplicerede, symptomgivende sår i ventrikel og duodenum hos patienter i NSAID-behandling er 1/1.000 patientår, hvilket i forhold til personer, der ikke er i NSAID-behandling, er en risikoforøgelse på 4 gange. Blødningsrisi-

koen er dosisrelateret: en 2,6 gange øget risiko ved standard- eller lave doser NSAID og en 4,9 gange forøget risiko ved høje doser NSAID (93).

Brugen af NSAID er således forbundet med en betydeligt øget hyppighed af gastrointestinale bivirkninger, hvoraf de fleste er relativt harmløse, mens andre er livstruende (1a).

En metaanalyse har påvist, at hyppigheden af bivirkninger er dosisafhængig (115) (1a).

Enkelte NSAID har særlige bivirkninger: Som anført ovenfor er der fundet accelereret radiologisk progression af OA ved behandling med indometacin og diclofenac (127;224). Behandling med indometacin er også associeret med hovedpine og svimmelhed. Der har været rapporter om en øget hyppighed af non-bakteriel kronisk cystitis ved brug af tiaprofensyre (218). Phenylbutazon øger risikoen for knoglemarvspåvirkning. De væsentligste bivirkninger ved NSAID er dog generelt de gastrointestinale. På dette område har enkelte undersøgelser (115;154) antydnet, at diclofenac og ibuprofen skulle være associeret med færre gastrointestinale bivirkninger end de øvrige NSAID, mens andre studier har fundet samme hyppighed af gastrointestinale bivirkninger ved forskellige NSAID (11;26;54;73;76;98;124;147;166;286). Der mangler større komparative studier, for at spørgsmålet kan besvares endeligt (3).

A Hyppigheden af bivirkninger ved de forskellige NSAID adskiller sig ikke væsentligt fra hinanden (1b).

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger øges med alderen (>65 år), høj NSAID-dosis, behandlingsvarigheden, samtidig behandling med andre medikamina (orale kortikosteroider, AK-behandling, serotonin-øgende antidepressionsmidler, lavdosis acetylsalicylsyre) og hos personer med ulcusanamnese.

Hos personer med disse risikofaktorer anbefales det at supplere NSAID-behandling med behandling med gastroprotektive stoffer såsom misoprostol, protonpumpehæmmere eller H₂-receptor-blokkere i dobbelt dosis, idet behandling med disse stoffer kan reducere forekomsten af både duodenale og ventrikulære ulcera hos patienter i NSAID-behandling (relativ risiko-reduktion 56-83%) (234).

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med hjertesvigt, hypertension eller nedsat nyrefunktion, idet disse tilstande kan forværres ved behandling med NSAID, idet NSAID-behandling hos disse patienter medfører salt- og vandretention, ødemer og nedsat effekt af antihypertensiv medicin og diuretika (32;132;292). Dette gælder specielt ældre. NSAID bør anvendes i lavest mulige effektive dosis og med den kortest mulige behandlingstid, idet bivirkninger er relateret til dosis og behandlingsvarighed.

De seneste års fokusering på de kardiovaskulære risici associeret med anvendelse af COX-2-hæmmere, har bevirket, at man har revurderet den kardiovaskulære risikoprofil ved brug af traditionelle NSAID og fundet, at disse også medfører øget forekomst af kardiovaskulære komplikationer. Således er det i store case-control-undersøgelser påvist, at risikoen for AMI ved brug af traditionelle NSAID er øget 1,2 gange (119;131). I en retrospektiv kohorteundersøgelse fandtes der en 1,4 gange øget risiko for indlæggelse med hjertesvigt ved brug af traditionelle NSAID, medens risikoen ved brug af rofecoxib var øget 1,8 gange, og brugen af celecoxib ikke gav nogen øget risiko (171).

✓ *NSAID-behandling af patienter med tilstedeværende risikofaktorer bør kun ske på særligt skærpet indikation ved knæartrose (IV).*

A Ved NSAID-behandling af patienter med øget risiko for gastrointestinale bivirkninger bør man enten supplere med misoprostol, protonpumpehæmmere eller H2-antagonister (Ia).

3.3.2.2 COX-2-hæmmere

Ud over etoricoxib, celecoxib og parecoxib har også etodolac og meloxicam overvejende COX-2-hæmmende egenskaber, men de henregnes normalt ikke til gruppen.

Hvor traditionelle NSAID primært hæmmer det konstitutionelle COX-1, er disse nyere stoffer udviklet til at blokere COX-2 ud fra den formodning, at bivirkningerne af NSAID er relateret til den COX-1-hæmmende effekt, mens stoffernes effekt snarere er relateret til det inducerbare COX-2, der bl.a. udvikles i forbindelse med inflammatoriske processer.

Et systematisk review godtgør at COX-2-hæmmere er mere effektive end placebo, men at deres effekt ikke er større end effekten af traditionelle NSAID (68;199) (Ia).

Cox-2-hæmmere blev oprindeligt (2000) introduceret på formodningen om færre alvorlige gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med traditionelle NSAID. Disse forventninger har imidlertid ikke kunnet indfries for alle stoffer i gruppen (137;249).

Da der ydermere er blevet rapporteret en øget hyppighed af alvorlige kardiovaskulære hændelser hos patienter i behandling med disse stoffer, har det medført meget restriktiv brug af disse stoffer, og i 2004 blev rofecoxib afregistreret som lægemiddel. Man havde konstateret en fordoblet forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser (akut myokardieinfarkt og apopleksi) hos brugere af dette lægemiddel sammenlignet med ikke-brugere (39). Det er muligt, at dette også gælder andre COX-2-præparater, idet det også er beskrevet for valdecoxib (202) og celecoxib (251). Sidstnævnte undersøgelse viste, at langtidsbehandling (ca. 3 år) medførte en dosisrelateret 3,4 gange øget risiko for enten død af kardiovaskulære årsager, non-fatalt myokardieinfarkt eller stroke. I en nylig metaanalyse fandtes der en 2,3 gange øget risiko for AMI ved celecoxibbehandling sammenlignet med placebo (49). Dette har medført en bekymring for, at øget forekomst af kardiovaskulære hændelser er en klasseeffekt ved COX-2-hæmmere (84). Effekten kunne være betinget af, at COX-2-hæmmere medfører nedsat dannelse af prostaglandinet PGI₂ i endotelceller (136).

Yderligere undersøgelser er dog påkrævet, før sammenhængen mellem brug af COX-2-hæmmere og øget forekomst af kardiovaskulære hændelser er fuldt belyst.

Ud fra de foreliggende data har Lægemiddelstyrelsen og lægemiddelkomiteer i Europa og USA valgt foreløbigt at anbefale meget restriktiv benyttelse af disse stoffer, der kun bør benyttes undtagelsesvist og efter nøje overvejelse og ikke ordineres til personer med manifesteret kardiovaskulær sygdom eller kardiovaskulære risikofaktorer.

A COX-2-hæmmere bør kun benyttes undtagelsesvist og slet ikke til patienter med manifesteret kardiovaskulær sygdom (Ib).

3.3.3 Opioider

Når en patient oplever utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger under behandling med paracetamol eller NSAID, er det almindelig praksis, at man supplerer med et opioid.

✓ Opioider kan overvejes ved svigt af anden behandling ved knæartrose. Valg af præparat bør afpasses efter patientens behov.

For de fleste analgetika i opioidgruppen foreligger der ingen RCT, hvor effekten sammenlignes med placebo. Undtagelsen herfra er tramadol, der i et RCT af knæartrose var bedre end placebo i forhold til samtlige effektparametre (13). Et andet studie har vist det samme ved både knæ- og hofte-OA (170). Den smertestillende effekt af opioider ved knæartrose er på niveau med NSAID og dermed beskedene (30).

Et andet RCT inkluderede patienter, der efter en ”wash-out”-periode blev sat i NSAID-behandling og herpå fik en forbedring i VAS på mindst 20 mm. Herpå suppleredes med tramadol eller placebo, og man så et fald i den NSAID-dosis, der var nødvendig for at opnå en tilfredsstillende smertelindring i den tramadolbehandlede gruppe (241).

✓ Som ved enhver anden ordination af opioider bør indikationen nøje overvejes på grund af risikoen for bivirkninger, specielt hos ældre, og for at udvikle afhængighed.

3.3.4 Lokalbehandling

3.3.4.1 NSAID

I Danmark er der registreret geler, cremer og plastre indeholdende ibuprofen, ketoprofen, piroxicam eller diclofenac i varierende koncentrationer. Der er ikke tilskud til disse præparater.

Rationalet er naturligvis, at man ønsker at opnå en lokal effekt, mens man undgår systemiske bivirkninger. Biotilgængeligheden er lav, men flere RCT har dokumenteret en sikker analgetisk effekt af ikke ubetydelig størrelse. En metaanalyse (86 RCT, heraf 13 vedrørende kroniske tilstande, men ikke specifikt vedrørende knæartrose) viste, at lokalt NSAID har en større smertelindrende virkning end placebo med en odds ratio på 2,0 (196). Et senere review, der kun undersøgte effekten af lokalt NSAID ved behandling af OA, fandt ligeledes, at effekten på smerte var bedre end af placebo, men kun efter 1 og 2 uger, og at effekten var lille. I tiden derefter var der ikke længere nogen effekt (162). Et lignende billede sås ved funktion, stivhed og responsrate. Siden er der publiceret flere studier, der yderligere underbygger effekten af lokalt NSAID sammenlignet med placebo (n = 248, 4 uger (36); n = 103, 2 uger (45); n = 50, 1 uge (272)).

I lang tid har der været mangel på studier, der på sufficient vis sammenlignede effekten af lokal og systemisk behandling med NSAID (244). I den sidstnævnte metaanalyse var der for få data til med sikkerhed at kunne påvise nogen forskel. Nu foreligger der imidlertid et overbevisende studie (n = 622) designet til at vise ækvivalens mellem lokal og systemisk behandling med diclofenac (275), hvor samtlige effektparametre med en statistisk ”power” på 0,9 ligger inden for prædefinerede ækvivalensgrænser.

A Lokal anvendelse af NSAID medfører en større smertelindring end placebo og kan over kort tid give samme smertelindring som NSAID i tabletf orm. Korttidsbehandling kan forsøges, men langtidsbehandling kan ikke anbefales (Ia).

Med hensyn til systemiske bivirkninger har de tidligere review ikke kunnet demonstrere forskelle ved anvendelsen af hhv. lokalt NSAID og placebo (162;244). Der er færre bivirkninger generelt, færre gastrointestinale bivirkninger og mindre fr afald på grund af bivirkninger ved lokal anvendelse end ved systemisk anvendelse af NSAID, mens der er flere lokale bivirkninger som for eksempel udslæt og kløe. Dette billede bekræftes i ækvivalensstudiet (275).

A Lokal anvendelse af NSAID er sikkert, men kan være forbundet med forbigående hudirritation (Ia).

3.3.4.2 Intraartikulær injektion med binyrebarkhormon

Injektioner af binyrebarkhormon anvendes i vid udstrækning ved opblussen af inflammatorisk ledlidelse. Medens der ikke er tvivl om, at knæartrose i visse tilfælde har et inflammatorisk præg, er anvendelsen af binyrebarkhormon på bredere indikation til injektion i knæled uden inflammatorisk gigt dårligt belyst i litteraturen. En metaanalyse byggende på 5 RCT (269) konkluderer, at injektionerne typisk har en smertelindrende virkning, men at den kun er relativt kortvarig, og at virkningen kun holder i få uger; efter 4-8 uger er smerteniveauet uændret i forhold til placebo-behandling (Ia). Det samme resultat fremgår af Cochrane-analysen, der konkluderer på baggrund af 28 RCT med forskellige sammenligninger indeholdende en gruppe behandlet med injektion af binyrebarkhormon (23) (Ia). Samtidig findes der samme grad af effekt af de forskellige præparater på markedet (Ia). Der er ikke dokumenteret forskelle i systemiske bivirkninger ved henholdsvis intraartikulær steroidbehandling og tabletbehandling med binyrebarkhormon.

✓ Injektionsbehandling med binyrebarkhormon kan ikke anbefales som gentagen behandling ved knæartrose, men bør kun anvendes i særlige tilfælde med opblussen med et inflammatorisk præg.

3.3.5 Andre lægemidler

3.3.5.1 Glukosamin

En række, overvejende producentstøttede, undersøgelser har undersøgt effekten af glukosamin. Resultaterne viser, at kun studier af et enkelt produkt har vist positiv effekt (270). Disse studier er generelt af lav kvalitet, hvilket kan føre til overestimering af de kliniske effekter. I disse studier er der generelt anvendt ikke-validerede effektmål, mens der ikke overbevisende kan demonstreres tilsvarende effekt mht. det validerede scoresystem WOMAC. En anden indgang til fortolkningen har været, at dette produkt indeholder en sulfatkomponent, mens de fleste øvrige i stedet indeholder klorid. En hypotese har været fremlagt om, at sulfat i sig selv kunne have gunstig effekt på brusk, men den savner yderligere bekræftelse. Der er ikke i Cochrane-analysen taget udgangspunkt i den kemiske sammensætning, hvor glukosamin forekommer enten som sulfat eller klorid. Med hensyn til sulfatformen har studier fra ét firma typisk vist positive resultater. Der foreligger imidlertid fra anden side tre studier med sulfat-formen af glukosamin, der alle var negative, og alle, herunder det senest publicerede "GAIT"-studie (60) med glukosaminklorid, har tilsvarende været uden påviselig effekt.

Glukosamin mangler således klinisk relevant betydning for OA i knæled, såfremt det drejer sig om andre præparater end ét bestemt produkt. Glukosamin har i alle studier været ligeså sikkert at anvende som de undersøgte placebobehandlinger. Tidligere mistanke om, at glukosaminbehandling kunne føre til hyperlipidæmi, har ikke kunnet bekræftes.

A Glukosaminklorid er uden effekt på smerter og funktionsniveau ved OA og kan ikke anbefales (Ia).

B Glukosaminsulfat har ingen sikker virkning på smerter og funktionsniveau ved OA og kan ikke anbefales (Ib).*

A Glukosamin – uanset produkt – har ingen farlige bivirkninger (Ia).

3.3.5.2 Hyaluronsyre

Hyaluron er et langkædet naturprodukt, som fremstilles af brusk fra dyr (hanekyllinger) og renses så vidt muligt. Trods denne rensningsproces vil der i præparaterne findes animalske sporstoffer, som kan fremkalde allergi. Hyaluron bør derfor ikke anvendes til injektion hos personer med allergi over for fjerkræ.

Hyaluron markedsføres i Danmark af tre forskellige firmaer. Produkterne har forskellig molekylestørrelse. I en Cochrane-metaanalyse konkluderes det, at hyaluron ved knæartrose har samme umiddelbare virkning som binyrebarkhormon, men muligvis en længerevarende virkning på smerter ved knæartrose (23). Der er dog stor variation mellem de enkelte RCT, som er præget af ret små antal forsøgspersoner og generelt er af beskeden kvalitet. Der er stor forskel på de valgte effektparametre (endpoints), og sammenligninger mellem studierne er vanskelige.

I større studier af effekten af hyaluron er der ikke påvist signifikant effekt på a priori-valgte endpoints, omend post hoc-analyser har antydnet en effekt på særlige subgrupper af for eksempel ældre deltagere (164;200).

En tilsvarende post hoc-analyse af fem større studier med et udvalgt fælles endpoint i form af det blandede funktions- og smertebeskrivende Lequesne-index har fundet en beskeden effekt med en ES på 0,2 (255).

ingen af de nævnte studier har fundet betydende bivirkninger ved injektioner af hyaluron.

A Hyaluron givet som injektion ved knæartrose har ingen eller kun beskeden effekt (Ia, Ib) og kan dermed ikke anbefales.

A Der er ingen bivirkninger af hyaluron givet som injektion ved knæartrose (Ia).

3.3.5.3 Chondroitinsulfat

Chondroitinsulfat har været undersøgt i en række studier af vekslende kvalitet. Det seneste – og største – studie har dog overbevisende fundet, at dette middel er uden effekt ved knæartrose (60).

A Chondroitinsulfat som monoterapi er uden effekt på smerter ved OA og kan dermed ikke anbefales (Ib).

3.4 Kirurgisk behandling

Kirurgi er en af hjørnestenene i behandlingen af knæartrose og vælges i tilfælde, hvor konservativ behandling har utilfredsstillende effekt. Der findes flere kirurgiske behandlingsprincipper, og for hvert princip kan man opstille en række relevante spørgsmål af generel og specifik karakter. Stort set hvert tænkeligt aspekt af den kirurgiske behandling har været genstand for opmærksomhed i den omfangsrige ortopedkirurgiske faglitteratur. I forbindelse med udarbejdelse af dette referenceprogram har vi forsøgt at fokusere på principielle spørgsmål, som erfaringsmæssigt er af stor betydning for patienter og praktiserende læger. De svar, som patienterne ofte finder på disse simple og fundamentale spørgsmål, er desværre ikke altid fyldestgørende eller baserede på fakta.

Ved besvarelsen af spørgsmålene har vi gennemgået den nyeste litteratur med hovedvægten lagt på randomiserede kliniske undersøgelser og metaanalyser, hvor disse har kunnet findes. Hvor disse studietyper ikke har kunnet findes, er der inddraget andre publicerede studier, som er fundet relevante for spørgsmålene. Det er dog oplagt, at der vil kunne findes yderligere publikationer end de omtalte, og dette accepteres i erkendelse af, at en sammenskrivning af denne art aldrig vil kunne omfatte alt, der er publiceret på området. Vi mener dog ikke, at der er udeladt publikationer, som væsentligt vil ændre de dragne konklusioner og opstillede anbefalinger. I det følgende gennemgås kort den nævnte litteratur, og der gives en kort sammenfatning, og dette vil føre til anbefalinger vedr. den kirurgiske behandling af artrose i knæet.

3.4.1 Artroskopisk oprensning

Der findes en udbredt praksis med artroskopisk oprensning (debridement) af artroseknæ. Argumenterne for proceduren er, at der er tale om en lille operation, som muligvis kan bedre knæet, og som sjældent har komplikationer. Der er således tale om en "alt at vinde og kun lidt at tabe"-situation. Imidlertid beslaglægger artroskopisk oprensning betydelige ressourcer på landets sygehuse, og operationer uden videnskabeligt grundlag bør naturligvis foretages med nogen varsomhed. Der er en del publikationer, som belyser, hvorvidt artroskopisk oprensning af artroseknæ medfører den bedring, som ofte postuleres.

Der foreligger et velgennemført randomiseret klinisk studie, som viser, at der ikke er nogen forskel på effekten af placebo, artroskopisk lavage og artroskopisk debridement inden for 2 år efter proceduren ved symptomgivende knæartrose (197). Adskillige serier viser samstemmende, at effekten af artroskopisk oprensning er bedst, hvis der er minimale eller ingen radiologiske forandringer, dvs. ikke egentlig artrose (19;69;87;104;110;128;165;178;186). Sagt på en anden måde: jo mere artrose, jo ringere resultat. Et studie viser, at 1/3 af patienterne over 70 år havde fået knæalloplastik inden for 3 år efter oprensningen (282).

Mekaniske symptomer før operationen med efterfølgende fund/resektion af menisklæsion bedrer prognosen (128;210). Der er imidlertid stor usikkerhed ved klinisk diagnosticering af menisklæsioner i artroseknæ (68b), og man bør således være tilbageholdende med artroskopisk kirurgi i artroseknæ.

C Mekaniske symptomer, som tyder på ustabil menisklæsion eller fri ledmus, kan indicere artroskopi ved samtidig knæartrose (III).

Et argument for på trods af de spinkle resultater at gennemføre debridement kunne være, at man ved at påvise for eksempel menisklæsion skulle kunne udpege en gruppe af patienter, der kunne profitere af indgrebet. Her kunne MR-scanning have

en vigtig plads. Imidlertid har Bhatthacharyya et al. gennemført en prospektiv undersøgelse af 154 patienter med symptomatisk artrose og 49 aldersmatchede patienter med kendt, asymptomatisk artrose. Alle patienter blev undersøgt med MR, røntgen og WOMAC-score. Der fandtes en høj prævalens af menisklæsion ved både symptomatisk (91%) og asymptomatisk artrose (76%). Prævalens af menisklæsion var korreleret til artrosegraden, og smerte og funktionsniveau var uafhængige af evt. menisklæsion. Det konkluderedes, at MR er uegnet til at finde klinisk betydende menisklæsion ved artrose (29).

Der er således ikke holdepunkt for, at MR-scanning (med den nuværende teknik) kan bruges til at finde klinisk betydende menisklæsion ved samtidig knæartrose.

B MR-scanning er uegnet til at finde klinisk betydende menisklæsion ved artrose (IIa).

Et ofte hørt argument for artroskopisk debridement er, at undersøgelsen har få komplikationer. Wai et al. gennemførte en kohorteundersøgelse af 14.391 artroskopiske debridementer vha. registerdata fra 1992-96 fra 16 sundhedsdistrikter i Ontario. Alle patienter var over 50 år på operationstidspunktet. Der var 1,9% komplikationer ved debridement, og heraf var 0,5% infektioner (282).

B Artroskopisk oprensning er ikke et risikofrit indgreb (IIb).

A Artroskopisk oprensning kan ikke generelt anbefales som behandling af knæartrose (Ib).

3.4.2 Korrigerende osteotomi

Ved varus- eller valgusfejlstilling af knæet overbelastes henholdsvis det mediale og laterale ledkammer, og der er herved større risiko for udvikling af artrose i dette ledkammer. Det er vist, at graden af fejlstilling er af betydning for artroseudviklingen (247). Ved medial eller lateral artrose anvendes knænear osteotomier for at skifte belastningen fra det involverede til det ikke-involverede tibiofemorale kompartiment. For medial artrose anvendes en valgiserende PTO, som kan være en lateral "closed wedge"-PTO eller en medial "open wedge"-PTO. For lateral artrose kan en variserende distal femurosteotomi anvendes.

Osteotomi foretrækkes fortrinsvist hos yngre patienter.

✓ Knænear osteotomi bør primært anvendes til yngre patienter, hvor behovet for alloplastik ønskes udskudt.

3.4.2.1 Proximal tibiaosteotomi ved etkammerartrose

Effekten og sikkerhed af PTO eller distal femurosteotomi ved medial eller lateral knæartrose er blevet undersøgt i en Cochrane-analyse. Der blev indtil oktober 2002 fundet 11 kliniske, kontrollerede studier, hvoraf ikke alle var randomiserede (43).

Man fandt kun undersøgelser, der undersøgte valgiserende PTO, hvilket formentlig afspejler hyppighederne af isoleret medial og lateral artrose.

Ingen af undersøgelserne havde en ikke-behandlet kontrolgruppe, men sammenlignet med tilstanden inden operationen var der generelt færre smerter og bedre funktion. Baseret på de foreliggende data er der næppe tvivl om, at knænear korrigering

rende osteotomier er i stand til at mindske smerter og bedre funktionen ved isoleret medial eller lateral artrose (Ia).

Ingen af undersøgelserne sammenlignede PTO med konservativ behandling, to undersøgelser sammenlignede med unikompartmental knæalloplastik, mens de øvrige undersøgelser sammenlignede forskellige operationsteknikker eller andre perioperative omstændigheder, uden at kunne demonstrere nogen forskelle. Ingen undersøgelser sammenlignede ”open wedge”- og ”closed wedge”-PTO. Der synes således ikke at være forskel på effekten af de forskellige typer PTO. Der findes et prospektivt studie, der tyder på, at der kan dannes brusklignende væv over områder med blottet knogle efter god korrektion (148), men den kliniske betydning af dette er uvis.

3.4.2.2 Femurosteotomi

Der findes begrænset dokumentation af effekten af distal variserende femurosteotomi (89;285), men dokumentationen tyder dog på bedre funktion og mindre smerter efter indgrebet. Der er ikke grundlag for en generel anbefaling.

3.4.3 Kunstigt knæ – knæalloplastik

Knæledsalloplastik er et hyppigt foretaget indgreb, og der synes i alle lande at være en hastig stigning i antallet. I Danmark foretages der skønsmæssigt knapt 4.000 knæalloplastikker årligt, og fornemmelsen blandt ortopædkirurger er, at der er tale om et indgreb, som for den gennemsnitlige patient resulterer i en væsentlig forbedring af knæets funktion, mindskelse af smerter i knæet og en generel forbedring af patientens livskvalitet. Derfor tilbydes operationen i tiltagende grad til patienter, som tidligere ikke ville have været tilbudt alloplastik. Operationen har desværre komplikationer, som kan medføre betydelig morbiditet. Det er derfor på sin plads at skue tilbage og revurdere resultaterne af alloplastik og sammenligne dem med resultaterne af konservativ behandling.

3.4.3.1 Effekten af knæalloplastik

Der findes ingen randomiserede undersøgelser, som kan belyse effekten af alloplastik sammenlignet med konservativ behandling ved symptomgivende knæartrose. Man må derfor sammenligne indirekte ved at se på litteraturen vedrørende:

- Spontanforløbet af artrosen, dvs. ikke-opereret artrose
- Det funktionelle resultat efter knæalloplastik.

Der findes kun sparsom litteratur om førstnævnte, mens sidstnævnte er velbeskrevet.

Spontanforløbet ved knæartrose

Symptomgivende knæartrose, defineret som radiologiske forandringer og smerte, er en hyppig lidelse, som if. et amerikansk studie har en årlig incidensrate på ca. 1% hos kvinder over 60 år, og knap det halve hos mænd (83). Ifølge to studier af ”naturhistorien” (74;116) oplever 56-63% af patienter med påvist artrose forværring af smerterne i løbet af en 8-13-års-periode, ligesom almentilstand, herunder risiko for depression, og funktionsniveau påvirkes negativt i væsentlig grad. I et studie steg andelen af patienter med behov for ganghjælpemidler fra 1/3 til 2/3 over 8 år (74). Påvist varusdeformitet samt instabilitet korrelerer med flere symptomer, mens stigende alder korrelerer med tiltagende funktionsnedsættelse (116). Radiologisk artrose progredierer hos de fleste, men kun deformitet samt ændring fra én-

til tokammerartrose korrelerer med udvikling af flere symptomer (116). Knæartrose synes at give større klinisk påvirkning ("handikappe mere") end hofteartrose.

Funktionelt resultat efter knæalloplastik

Der er massiv dokumentation for færre smerter og bedret funktionsniveau på både kortere og længere sigt efter knæalloplastik hos patienter med symptomgivende artrose (85;108;113;138;142;163;228;237;298). Dette gælder, uanset hvilken af de kendte og validerede scorer der anvendes, dvs. både ved selvrapporterede (WOMAC, SF-36, Oxford Knee Score (OKS)) og lægeligt udfyldte (Knee Society Score (KSS), Hospital for Special Surgery Score (HSS)) scorer, omend sidstnævnte tenderer til at give en mere positiv bedømmelse (138).

B Ved kombination af sværere grader af knæ smerter, funktionsnedsættelse, radiologisk knæartrose og manglende effekt af konservativ behandling bør alloplastik altid overvejes, da denne behandling med altovervejende sandsynlighed vil medføre færre smerter og et bedret funktionsniveau (IIa).

Det springer jo naturligtvis i øjnene, at der ikke foreligger undersøgelser, der direkte belyser TKA i forhold til konservativ behandling. Det er imidlertid til en vis grad forårsaget af metodologiske problemer, der er velkendte inden for kirurgi. Specielt er blindingen et problem.

Jo dårligere præoperativ smerte- og funktionsscore, jo større er gevinsten ved operation, men slutresultatet bliver dog stadig ikke så godt som hos personer med højere præoperative scorer, der også lander på højere postoperative scorer (85;142;163).

B Såfremt der findes indikation for alloplastik, vil slutresultatet med hensyn til smerte og funktion blive bedre, jo tidligere operationen foretages. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at forbedringen i smerte og funktion efter alloplastik vil være større, jo senere operationen foretages. Det er kirurgens opgave at afveje disse forhold over for risikoen for komplikationer og herved stille indikationen (IIa).

Timing af alloplastik i forhold til udbyttet for patienten diskuteres i ovenstående litteratur ud fra det funktionelle resultat (85;142;163). Dette bør selvfølgelig afvejes over for risikoen for komplikationer og revision, som for sidstnævntes vedkommende øges jo yngre og mere aktiv patienten er. Patientens udbytte (smerter og funktion) øges, jo tidligere operationen finder sted. Man kan overveje operation tidligere end i dag, specielt for kvinder og de ældre (>70-75 år) for at få det fulde udbytte af operationen. Ligeledes bør kravene til omfanget af radiologisk artrose før alloplastik næppe være så store hos de ældre som hos de yngre.

De ældste aldersklasser har samme effekt mht. smerter og funktion som de yngre, ligesom de i øvrigt er lige så tilfredse (85;129).

B Høj alder er ikke i sig selv kontraindikation for operativ behandling (IIb).

Muskelstyrken (quadriceps femoris) er væsentligt reduceret ved samsidig knæartrose og øges signifikant efter alloplastik, men dog kun til ca. samme niveau som det modsidige raske knæ, hvor kraften ikke ser ud til at påvirkes af operationen. Dette kraftniveau er til gengæld mindre end hos raske kontrolpersoner (28).

Samlet set opnår knæalloplastikpatienterne således først det maksimale udbytte med hensyn til smerter og funktionsniveau ca. 1 år efter operationen (108), hvor de

til gengæld har det mindst lige så godt som baggrundsbefolkningen (køns- og aldersmatchet) (85;298).

B Resultatet af knæalloplastik kan først vurderes 1 år postoperativt, hvor slutresultatet mht. smerte og funktion er nået (IIa).

3.4.3.2 Faktorer, der prædikerer udfaldet af en knæalloplastik

Der findes af gode grunde ingen kontrollerede undersøgelser, som behandler dette spørgsmål. Man må derfor anvende indirekte metoder og observationsstudier i besvarelsen af spørgsmålet. Nogle af studierne fokuserer på én præoperativ prædikator, for eksempel fedme, mens andre studier forsøger at fastlægge flere præoperative prædiktorer i store followupstudier.

Betydningen af overvægt for resultaterne efter TKA er ikke entydigt afklarede. Det er først og fremmest vigtigt at erkende, at overvægtige såvel som normalvægtige har gavn af knæalloplastik (70;253), og at behandlingen således er indiceret også hos denne gruppe. Der er dog undersøgelser, som viser, at overvægtige får ringere resultater end normalvægtige, og at proteseoverlevelsen er ringere (88;281), og hos svært overvægtige synes dette at være endnu mere udpræget (7b).

B Adipøse patienter har gavn af alloplastik, men proteseoverlevelsen synes ringere (IIb).

✓ *Adipøse patienter bør opfordres til om muligt at reducere vægten såvel før som efter TKA.*

Det antages almindeligvis blandt ortopædkirurger, at der er beskeden effekt af at foretage knæalloplastik hos patienter, der ikke har fremskreden radiologisk artrose.

Undersøgelser tyder på, at resultaterne af TKA ved beskeden radiologisk artrose er lige så gode som resultaterne ved fremskreden artrose (97;187). Dette er i overensstemmelse med det fund, at patienter med god knæfunktion opnår bedre knæfunktion efter alloplastik end patienter med ringe knæfunktion.

B Knæartrose behøver ikke at være radiologisk fremskreden, for at patienten får gavn af alloplastik (IIb).

Patienter, der får knæalloplastik efter arbejdsskade, opnår et ringere resultat end sammenlignelige patienter (67;195;236). Dette synes at være i overensstemmelse med resultatet efter for eksempel rygkirurgi på den samme patientgruppe, hvor der ligeledes er beskrevet dårligere resultater hos personer med erstatningsproblematik efter skade.

Hos denne patientgruppe skal indikationen for alloplastik nøje overvejes, og patientens forventninger skal grundigt diskuteres for ikke at få skuffende resultater.

B Arbejdsskadede patienter bør grundigt vejledes før alloplastik, og ortopædkirurgen skal nøje overveje indikationen for alloplastik (IIb).

Flere undersøgelser tyder på, at kvinder har længere proteseoverlevelse end mænd, og ældre længere end yngre (222;281). Til gengæld har ældre og patienter med komorbiditet større risiko for perioperative komplikationer (151). Endelig synes patienter med betydelig komorbiditet at opnå et ringere funktionelt resultat (133).

En række andre præoperative forhold har vist sig at påvirke prognosen, hvoraf de fleste afspejler knæets funktionsevne.

Det vigtigste resultat af alle disse undersøgelser er, at knæ, der præoperativt er bedre fungerende, vil få et bedre postoperativt resultat end knæ, der præoperativt er dårligere fungerende (133;163;208;243). Dog vil de dårligst fungerende knæ få den største forbedring i funktion. Den vigtigste prædikator for postoperativ funktion er den præoperative funktion (IIa).

3.4.3.3 Patienttilfredshed

Patienter med knæartrose henvender sig til deres læge, fordi knæet ikke fungerer tilfredsstillende. Der kan opstilles mange kriterier for resultatet af alloplastik, men man kan hævde, at behandlingen grundlæggende har til formål at gøre knæets funktion tilfredsstillende for patienten. Der er mange og gode indvendinger mod denne forsimplede opfattelse af resultatet efter alloplastik og andre sundhedsmæssige ydelser, hvoraf den væsentligste er, at tilfredsheden med en given behandling altovervejende bestemmes af forventningen. Hvis forventningen er tilpas lav, kan tilfredsheden blive stor, selv om resultatet objektivt set ligger under acceptabel standard. Vi har ønsket at afdække, om patienter er tilfredse med alloplastik på lidt længere sigt.

Hvad forventer patienterne?

Hyppigste patientforventninger er smertefrihed, øget gangevne og forbedret evne til daglige og rekreative aktiviteter (113;172). Urealistiske forventninger til operationen kan forekomme og kan medvirke til nedsat tilfredshed, hvorfor diskussion af realistiske forventninger før operation er vigtig.

✓ Den præoperative information bør være grundig og afbalanceret, så patienten opnår realistiske forventninger til effekten af knæalloplastik.

Patienttilfredshed

Store spørgeskemaundersøgelser viser, at der efter knæalloplastik er 81-85% tilfredse eller meget tilfredse patienter, 8-11% er utilfredse, og resten er usikre eller ikke helt tilfredse (229). Enkeltserier bekræfter disse tal (9;48;113;242;298). Der er ingen ændring i tilfredsheden over tid, dvs. samme tilfredshedsniveau efter 5, 10 og 15 år (229;242) (IIa).

Generelt er der større tilfredshed efter primær alloplastik end efter revision, ligesom revision grundet infektion giver mindre tilfredshed end revision af andre årsager. Endelig er patienter mere tilfredse efter total revision end efter partiel revision. Mindst 90% angiver, at operationen var det rigtige valg, og samme andel angiver væsentlig bedring efter operationen.

Der er ikke fuld overensstemmelse mellem, hvad kirurg og patient anser for et godt resultat, ligesom der er dårlig korrelation mellem objektiv knæundersøgelse og tilfredshed, men nogen korrelation mellem tilfredshed og funktionsscorer i HSS og KSS, og endelig god korrelation mellem tilfredshed og selvrapporteret funktions- og smertescore i for eksempel SF-36 og WOMAC (9;46;296). Også psykiske og sociale faktorer spiller ind. Patienttilfredshed korrelerer således bedre med selvrapporterede scorer end med de af lægen anvendte knæscorer, som generelt angiver større effekt af operationen med hensyn til smerte og funktion end selvrapporterede scorer (46;296).

Holdbarheden af alloplastik indgår som en naturlig del af de overvejelser, som både patient og kirurg gør sig, når indikationen for alloplastik overvejes. Holdbarhed kan defineres på forskellige måder, men normalt defineres det som den tid, hvor protesen fungerer. Protesen kan holde op med at fungere af forskellige årsager: protesen kan blive inficeret i forbindelse med operationen eller mange år senere, den kan slides op, den kan løsne sig fra knoglen, knæet kan af forskellige årsager blive ustabil, og knæet kan være så smertefuldt, at der i praksis ikke er funktion af knæet. Det er vanskeligt præcis at afgøre, hvornår en af disse hændelser indtræder, og man vælger derfor den pragmatiske løsning, at protesen holder op med at fungere, når der igen bliver foretaget en operation på knæet (nogle betragter enhver ny operation som tegn på manglende funktion af protesen, mens andre kun medregner operationer, hvor hele eller en del af protesen fjernes eller udskiftes). Dette forudsætter naturligvis, at patienten søger læge for sin dårligt fungerende alloplastik, at patienten bliver henvist fra primærlæge til ortopædkirurg, og at ortopædkirurgen finder indikation for ny operation.

Med denne definition af holdbarhed bliver det næste problem at finde tal, der kan udtrykke holdbarhed. Man kunne overveje at anvende den gennemsnitlige tid fra implantering af alloplastikken til ny operation på knæet. Imidlertid vil en gennemsnitlig værdi være misvisende, da mange alloplastikker vil være velfungerende på det tidspunkt, hvor patienten dør. Man anvender i stedet overlevelsesanalyse, hvor man udtrykker, hvor stor en andel af alloplastikker, der stadig er fungerende efter for eksempel 10 eller 20 år, idet der tages højde for de patienter, der på grund af død udgår af patientgruppen. Man kan med denne metodik oplyse en patient, hvad sandsynligheden er for, at protesen stadig vil være i knæet efter for eksempel 10 år, hvilket benævnes 10-års-overlevelsen for protesen.

Der findes et utal af opgørelser over proteseoverlevelse, idet overlevelsen for hver protesetype som regel vil være blevet analyseret i adskillige mindre serier af patienter. Disse analyser er følsomme for patientsammensætningen, kirurgens tekniske kunnen samt muligvis andre ikke-erkendte faktorer. På grund af disse forhold har store nationale registre fundet en helt central plads i vurderingen af proteseoverlevelse samt kvalitetskontrol af alloplastikkirurgi. Der findes nationale registre i mange lande, men det væsentligste register er det svenske register, da det er det ældste (det blev grundlagt i 1975) og formodentligt det mest komplette. Hertil blev der i 2004 indrapporteret 9.170 primære knæalloplastikker, hvilket udgjorde en stigning på 10% i forhold til 2003.

Baseret på de store skandinaviske registre (92;105;160) og en enkelt stor amerikansk opgørelse (222) er sandsynligheden for, at en TKA ikke vil være revideret 10 år efter indsættelse mellem 90 og 95%.

B 10-års-proteseoverlevelsen for en total knæalloplastik indsat i 2006 må som et minimum forventes at være mellem 90 og 95% (IIa).

Tilsvarende vil sandsynligheden for en unikompartmental knæalloplastik være mellem 80 og 90%.

B 10-års-proteseoverlevelsen for en unikompartmental alloplastik indsat i 2006 må som et minimum forventes at være mellem 80 og 90% (IIa).

For begge sandsynligheder vil der være mulighed for at trække tallene op eller ned ved valg af protesefabrikat, cementeringspolitik og brug af patellakomponent og endnu vigtigere som en funktion af patientens alder.

Enhver ortopædkirurg vil fra sin praksis kende patienter, som kommer med den opfattelse, at en knæprotese holder 10 år, hvorefter den skal skiftes. Dette synes at være en fejlagtig opfattelse, som nok er funderet i knæalloplastikkens tidligste erfaringer. Med de nye protesetyper og operative teknikker er der for total knæalloplastik altså en meget stor gennemsnitlig sandsynlighed for, at protesen holder 10 år eller mere.

Bemærk, at det forhold, at en protese ikke er revideret, afspejler, men er ikke ensbetydende med, at protesen er velfungerende, som det fremgår af dette spørgsmåls indledende bemærkninger.

3.4.3.5 Patellofemoral alloplastik

Patellofemoral alloplastik (PFA) udgør et alternativ til TKA hos patienter med isoleret OA i det patellofemorale led. Der findes ingen kontrollerede undersøgelser, som behandler denne behandling. Man må derfor anvende indirekte metoder i besvarelsen af spørgsmålet.

Der findes ikke studier af tilstrækkelig kvalitet til at afgøre, hvorvidt man bør foretrække patellofemoral alloplastik frem for total alloplastik ved isoleret patellofemoral artrose.

TKA har vist gode resultater ved isoleret patellofemoral OA (155;194;209) (III), og resultaterne efter PFA er endnu ikke tilstrækkelige (5;146;250).

✓ Total knæalloplastik betragtes som den gyldne standardbehandling ved patellofemoral artrose.

Samtidig er der blotlagt et klart behov for et randomiseret studie til sammenligning af de to behandlinger. Indtil placeringen af PFA i det samlede behandlingstilbud bliver mere klarlagt, må man anbefale, at

✓ Patienter med patellofemoral alloplastik skal følges nøje og ideelt indgå i prospektive studier på få centre.

Nogle forfattere har fremført, at man ikke nødvendigvis bør betragte PFA som en endelig behandling, men at man kan betragte behandlingen på linje med korrigerende osteotomier. Hvis PFA kan give en god knæfunktion i 5-15 år, før progression af artrose i tibiofemoralledet fører til behov for TKA, kan PFA fortsat anses som succesfuld. Denne betragtning ændrer imidlertid ikke på den generelle anbefaling.

3.4.4 Præ- og postoperativ rehabilitering

3.4.4.1 Præoperativ undervisning

Om præoperativ informationsindsats har indflydelse på slutresultatet af TKA er sparsomt belyst, og spørgsmålet er primært forsøgt besvaret i en metaanalyse, der inkluderer relativt små studier (185) med alle typer af præoperativ undervisning/instruktion. Knæalloplastikker indgik kun i to af de inkluderede studier med tilsammen kun 40 patienter. Patientundervisning synes at have nogen effekt på præoperativ angst, og der synes at være en vis positiv effekt, specielt hos patientgrupper, som har behov for særlig støtte. Undersøgelsen finder ikke, at præoperativ

patientundervisning mindsker smerterne, øger funktionsniveauet eller nedsætter antallet af indlæggelsesdage. Den aktuelle dokumentation er således sparsom, og problemstillingen med den meget generelle information præoperativt er næppe specifik for knæartrose.

B Præoperativ patientundervisning anbefales (Ib).*

Derimod kunne det umiddelbart virke fornuftigt at instruere i brug af stok, forflytninger og knæøvelser før indsættelse af knæalloplastik, da man kunne forvente, at patienterne hurtigere ville kunne udskrives og få en bedre fysisk funktionsevne, end hvis de først skulle lære disse ting efter operationen. Der er imidlertid ingen holdepunkter for, at den fysiske funktionsevne bedres ved præoperativ undervisning, hverken på kort eller langt sigt, selv ved et ret intensivt undervisningsprogram over 4 uger bestående af instruktion i stokkegang og forflytninger samt et generelt træningsprogram (21) (Ib). Der er ikke lavet tilsvarende opgørelser over præoperativ træningsinstruktion og indlæggelsestid.

3.4.4.2 Præoperativ træning

Visse centre anvender et præoperativt træningsprogram i et forsøg på at forbedre slutresultatet. Et systematisk review finder på basis af 1 egnet RCT (n = 30) hos patienter, der får foretaget knæalloplastik på grund af OA eller reumatoid artrit, ingen effekt efter 3, 12, 24 eller 48 uger (2). Uanset om man er indstillet til et nyt knæ eller ej, skal smerten respekteres ved træning.

3.4.4.3 Andre forhold vedrørende operation og indlæggelse

Korte accelererede indlæggelsesforløb anses for værende mindre belastende for operationspatienter, da risikoen for komplikationer mindskes. Færre indlæggelsesdage medfører færre omkostninger for sundhedsvæsenet.

Det er almindeligt anerkendt, at postoperativ smertebehandling efter indsættelse af knæprotese har indflydelse på den efterfølgende genoptræning og indlæggelseslængde. Smertebehandlinger som epidural eller femoral smertebehandling, der anses for værende effektive, svækker ofte kraft og funktion af benene, hvorfor de kan formodes at forlænge rehabilitering og dermed indlæggelsestiden. Tre studier i en metaanalyse har set på, om lumbal epidural analgesi, systemisk analgesi eller spinal analgesi efter elektiv knæ- eller hoftealloplastik har indflydelse på patienternes funktionsniveau (55). Studierne fandt ingen forskel i fleksionsevne i knæet efter 3 måneder ved henholdsvis epidural analgesi, kontinuerlig femoral blokade og intravenøs analgesi, mens to studier fandt en bedre knæfleksion ved epidural analgesi eller kontinuerlig femoral blokade sammenlignet med intravenøs analgesi i det tidlige postoperative forløb. Forfatterne angiver selv, at evidensen er for sparsom til at komme med anbefalinger.

3.4.4.4 Postoperativ træning

Der er ikke dokumentation for, at postoperativ træning kan forbedre eller forkorte forløbet efter knæalloplastik, men al fornuft siger, at postoperativ træning bør være en del af daglig klinisk praksis.

Efter knæalloplastik ses der en midlertidig reduktion af funktionsniveauet, som 1 måned postoperativt er signifikant ringere end præoperativt, men som 6 måneder postoperativt er væsentligt bedre end præoperativt. Fra 6 til 12 måneder indtræffer der en yderligere, men mindre bedring. Hos patienter med ringe præoperativt funktionsniveau bør man kunne tilbyde støttende foranstaltninger i op til 2 måneder, alternativt overveje konservativ behandling frem for operation.

B Grundet reduktion af funktionsniveauet i op til 2 måneder postoperativt bør et ringe præoperativt funktionsniveau medføre mulighed for støttende foranstaltninger i denne periode, alternativt overvejelse af konservativ behandling frem for operation (IIa).

Smerterne aftager til et næsten minimalt niveau efter 6 måneder, men der ses et yderligere lille fald frem til 12 måneder postoperativt. I modsætning hertil ses smerterne efter hoftealloplastik at falde til et næsten minimalt niveau allerede 1 måned postoperativt, dvs. patienter med knæalloplastik har ondt i væsentligt længere tid end patienter med hoftealloplastik (men ser alligevel ud til at opnå samme tilfredshedsniveau). Prædiktorer for lav præoperativ score er et BMI >30 og hunkøn. Prædiktorer for lav postoperativ score er lav præoperativ score, lav livskvalitet (SF-36) samt forekomsten af komplicerende sygdomme (85).

Det er meget forskelligt, hvor længe den postoperative optræning varer umiddelbart efter operationen på hospitalet og efter udskrivning. Behovet for optræning varierer meget og tilrettelægges individuelt efter lægeligt skøn og terapeutisk udarbejdelse af genoptræningsplaner. En enkelt undersøgelse har vist, at superviseret træning (to gange om ugen i 6 uger) 2 måneder efter knæoperationen forbedrer patienternes fysiske funktionsevne, men at der 12 måneder efter operationen ikke var nogen forskel mellem grupperne (193) (Ib).

3.4.5 Transplantation af brusk eller menisk

3.4.5.1 Strukturelle allografter

Ved større læsioner af brusk og knogle hos yngre personer anvendes osteochondrale allografter – det vil sige transplantation af større bruskområder med underliggende knogle fra en donor til en syg del af leddet. Det kunne forekomme fristende også at anvende større osteochondrale allografter ved artrose.

Shasha et al. opgjorde resultaterne af strukturelle osteochondrale grafter hos 72 patienter, hvoraf 60 var tilgængelige for opfølgelsen. Af de 60 patienter var kun én opereret for artrose. Det blev konkluderet, at ældre patienter, bipolære transplantater, osteoartrose og steroidinduceret avaskulær nekrose medfører et dårligt resultat (248).

C Strukturelle allografter kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).

3.4.5.2 Mosaikplastik

Mosaikplastik er en teknik, hvorved cylindre af brusk og underliggende knogle transplanteres fra (relativt) ubelastede områder i knæet til et område med defekt brusk. Metoden anvendes fortrinsvist ved behandlingen af osteochondritis dissecans og traumatiske brusklæsioner. Metoden kan imidlertid også tænkes anvendt ved artrose.

Der findes aktuelt ingen gode studier, der kan afgøre, hvorvidt mosaikplastik er anvendelig ved knæartrose. Der findes et enkelt studie, der undersøgte mosaikplastik ved OA, men studiet tillader ikke at afgøre mosaikplastikkens præcise rolle i behandlingen (188).

C Mosaikplastik kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).

3.4.5.3 Autolog chondrocyttransplantation

Det er sandsynligt, at det i fremtiden bliver muligt at behandle OA med ”tissue engineering”, og autolog chondrocyttransplantation, ACT, er én sådan mulighed. ACT er en teknik, hvor der ved en første artroskopisk operation tages bruskvæv fra knæet. Vævet bearbejdes, og bruskceller fra vævet dyrkes herefter i laboratoriet. Ved en senere artrotomisk operation indopereres disse dyrkede celler i knæet med det formål at reparere beskadigede områder af brusken. Metoden blev beskrevet i 1994. Metoden er primært blevet brugt til at forsøge reparation af isolerede osteochondrale defekter, men der dukker stadig med mellemrum rapporter op i pressen om denne metode, som hævdes at kunne helbrede bl.a. slidgigt. Der er imidlertid meget få studier, som belyser anvendeligheden af metoden i behandlingen af artrose.

I et studie, hvor de almindelige retningslinjer for ACT ikke blev overholdt, fandt forfatterne generelt dårlige resultater ved OA (8), mens andre har fundet lovende resultater af ACT ved OA (192).

I adskillige oversigtsartikler, hvor forskellige behandlingsmetoder diskuteres, nævnes biologiske metoder til genopbygning af ødelagt brusk som en mulighed (IV). Imidlertid synes alle at være enige om, at ACT ikke i øjeblikket kan anbefales til behandling af OA (22;300).

C Autolog chondrocyttransplantation kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).

3.4.5.4 Stamceller

Stamcelletransplantation er en anden mulig biologisk behandling af OA, og der findes dyreeksperimentelle studier, som retfærdiggør yderligere forskning på dette område (198). I et enkelt klinisk studie er der påvist en tvivlsom positiv effekt af stamcelletransplantation (283).

A Stamcelletransplantation og -implantation har ikke tilstrækkelig klinisk effekt til at kunne anbefales til behandling af knæartrose (Ib).

3.4.5.5 Menisktransplantation

Fjernelse af en menisk (meniskektomi) medfører betydeligt øget tryk over brusken i leddet. Trykforøgelsen afhænger af, hvor meget funktionelt meniskvæv, der fjernes. Det er almindeligt anerkendt, at meniskektomi medfører degenerative ændringer i leddet, og det kunne således forekomme rimeligt at antage, at indsættelsen af en menisk i et beskadiget led kunne beskytte leddet mod degeneration og måske ligefrem resultere i gendannelse af et normalt led. Menisktransplantation anvendes i stigende omfang hos unge patienter, der har fået foretaget total meniskektomi, men behandlingen er stadig kontroversiel, langtidsresultaterne kendes ikke, og behandlingen bør nok stadig primært foregå i kontrollerede, randomiserede studier. Der findes kun begrænset viden om effekten af menisktransplantation i artroseknæ.

Et studie har vist tiltagende dårlige resultater af menisktransplantation med tiltagende grad af artrose (235), og i flere oversigtsartikler konkluderes det, at der er utilstrækkelig evidens for anvendelse af menisktransplantation til behandling af artrose (62;227;232).

C Menisktransplantation kan ikke anbefales til behandling af knæartrose (III).

3.5 Anden behandling

3.5.1 Patientundervisning

3.5.1.1 Generelt om undervisning af patienter med kronisk sygdom

Formålet med patientundervisning er at styrke patientens egen rolle i forhold til håndtering og behandling af en specifik sygdom. Patientundervisning omhandler enhver formel struktureret undervisningsaktivitet, som er designet til at forbedre patienternes sundhedsadfærd og/eller sundhedsstatus.

The Chronic Disease Self-Management Program (CDSM) er udviklet på Stanford universitet i USA (<http://patienteducation.Stanford.edu>). Denne patientundervisningsform baseres primært på kognitive adfærdsteorier og sigter på, at patienterne opnår adfærdsendringer og nye færdigheder og ikke blot ny viden (34;120). Patientuddannelsesprogrammet: ”Lær at leve med kronisk sygdom” bygger på principperne fra CDSM. Programmet har for nylig været afprøvet på danske patienter i Københavns og Ribe Amter i samarbejde med Sundhedsstyrelsen og Gigtforeningen (258). Konklusionen er, at konceptet er velegnet i dansk sammenhæng, og Sundhedsstyrelsen anbefaler, at patientuddannelsesprogrammet udbredes til patienter med kroniske sygdomme på tværs af diagnoser og tilbydes patienter i det danske sundhedsvæsen i kommuner, regioner og patientorganisationer.

Undervisningen kan tilrettelægges ud fra forskellige principper eller kombinationer heraf: Patienter, der selv er ramt af sygdommen, underviser andre patienter (”ligemandsprincippet”); sundhedsfaglige personer informerer om sygdommens biologi; mere psykologisk orienteret intervention med træning af patienter i sygdomsmestringsstrategier.

Patienter bør ud over sådanne tilbud også have adgang til undervisningsmaterialer, såsom skriftligt informationsmateriale og andre informationskilder (Videobånd, CD-ROM, DVD, evt. interaktive computerprogrammer).

Undervisning ved knæartrose?

I et metaanalyseformat er det godtgjort, at patienter med knæartrose, der følger undervisningsprogrammer, får reduceret smerteintensiteten og opnår bedre livskvalitet, selv om knæfunktionen ikke påvirkes af undervisning (259).

Det er også den generelle anbefaling fra bl.a. the European League against rheumatism, EULAR, at patientundervisning bør være en obligatorisk del af behandlingstilbuddet til alle patienter med kroniske sygdomme, herunder også patienter med knæartrose (135).

Undervisning har i et RCT vist sig at kunne reducere antallet af henvendelser til den primære sundhedssektor hos personer med knæartrose, hvorved hovedparten (op til 80%) af de udgifter, undervisningen koster, tjenes ind (182) (Ib).

Det er vist (III), at månedlig telefonkontakt til patienter med knæartrose som middel til regelmæssigt at støtte patienterne og få dem til bedre at følge forskrifterne om medicinering og træning med mere, kan reducere patienternes smerteniveau, men ikke deres funktionsniveau (226). Denne form for intervention er uden større omkostninger (Ib) (289).

Herudover er der dokumenteret effekt af individuelt tilrettelagt undervisning i ”self-care” (Ib) (181), gruppeundervisning (III) (180), undervisning i ”pain coping”-færdigheder (Ib) (141) og ægtefælleassisterede ”coping”-færdigheder (Ib) (140).

Adfærdsmodificerende undervisning ("self-management education") synes at være mere effektiv end traditionel patientundervisning. Ideelt bør disse kombineres.

A Behandlingen af knæartrose bør inkludere undervisning (Ia).

Der er en uklar evidens for, om træning har en bedre effekt på smerter og fysisk funktionsevne end patientundervisning (16;80;140;180;189). Det er vanskeligt at sammenligne disse studier, da der er anvendt forskellige former for træning og undervisning, og i forskellige doser. Hertil kommer, at motivering til at øge den fysiske aktivitet og information om træning indgår i alle undervisningsprogrammer til patienter med OA i underekstremiteterne. Omvendt vil træningsseancer med en fysioterapeut ofte være ledsaget af forskellige former for undervisning. Disse forhold kan være årsag til, at det ikke er entydigt, om der er forskel på effekten af hhv. en intervention med træning og en intervention med undervisning.

Ikke desto mindre vil træning på langt sigt indebære en bedre mulighed for at bevare patientens fysiske funktionsevne og må derfor foretrækkes frem for traditionel patientundervisning, uanset at begge har virkning på smerterne ved knæartrose.

Der er en uklar evidens for, om træning i kombination med patientundervisning har en bedre effekt end undervisning alene (20;72;140;153;189;211;260). Også her er det et problem, at patientundervisning altid indeholder motivation og strategier til at øge den fysiske aktivitet og undervisning i hensigtsmæssig træning. Resultaterne af studierne er i øvrigt vanskelige at overføre til danske forhold.

3.5.2 Non-farmakologisk smertebehandling

3.5.2.1 Elektromagnetisk felt-terapi

Den egentlige virkningsmekanisme bag elektromagnetisk felt-terapi er ikke kendt, men synes at være en opvarmning af vævet. Forskellige teknikker, som for eksempel kortbølge (diatermi), kan anvendes, og syv undersøgelser har da også forsøgt at vurdere den reelle kliniske effekt af det elektromagnetiske felts indvirkning på smerter. To af studierne er af god videnskabelig kvalitet: Det ene fandt ingen signifikant forskel på magnetfeltsterapi og placebo, men en signifikant forskel før og efter magnetfeltsterapi (217), mens det andet fandt en signifikant effekt på både smerte og generel funktion (273). De øvrige studier lever ikke fuldt op til kravene. Et studie sammenlignede to forskellige teknikker (kortbølge versus langbølge) og fandt ingen forskel (277), mens to studier ikke fandt nogen forskel mellem elektromagnetisk felt-terapi og placebo (51;157). Et femte studie fandt ingen forskel på, om patienterne kun trænede, eller deres træning blev kombineret med elektromagnetisk felt-terapi (220). Det sidste studie konkluderer, at der er en effekt af musikmoduleret elektromagnetisk felt-terapi, men der var ingen tal til at dokumentere effekten (17).

Et Cochrane-review finder, at det er muligt, at elektromagnetisk felt-terapi har en gavnlig effekt, men at der er behov for yderligere undersøgelser, inden behandlingen anbefales generelt (126).

A Kortbølge- eller elektromagnetisk felt-terapi har ingen dokumenteret effekt ved knæartrose og kan derfor ikke anbefales (Ia).

3.5.2.2 Magnetisk bandage

Det har været foreslået, at en magnetisk bandage kunne have en smertestillende effekt ved knæartrose. Et enkelt, velgennemført studie (n = 194, klinisk hofte- eller knæartrose) sammenlignede behandling med to styrker af magnetisk bandage med en placebobandage gennem 12 uger. Man fandt signifikant reduktion af WOMAC-A, WOMAC-C og VAS sammenlignet med placebo (103). Forfatterne tager selv forbehold for, om effekten er reel eller udtryk for placeboeffekt. Det er vanskeligt at opretholde blinding, da man let opdager armbåndets magnetiske egenskaber. I arbejdet er angivet andelen af respondere (OMERACT-kriterier) i de enkelte grupper, og ved arbejdsgruppens supplerende analyse ses der ingen signifikant forskel på andelen af respondere i henholdsvis magnetarmbåndsgruppen og placebogruppen ($\chi^2 = 2,90$, $df = 1$, $p = 0,09$). Resultatet er besnærende, men effekten er hverken så stor eller så sikker, at man kan anbefale metoden.

B Magnetiske bandager har ingen dokumenteret effekt ved knæartrose og kan derfor ikke anbefales (Ib).*

3.5.2.3 Akupunktur/el-akupunktur

Akupunktur eventuelt suppleret med en svag elektrisk strøm koblet på nålene synes klinisk at have en vis effekt på smerter. Den egentlige virkningsmekanisme er ikke kendt, og kontrollerede studier er vanskelige at gennemføre på grund af problemer med blinding ved nålestik. Seks RCT har evalueret akupunkturs effekt på smerter og patienternes daglige funktion, hvoraf fem studier viser en signifikant effekt sammenlignet med placebo (27;27b;239;280;295b), mens ét studie viste samme effekt som placebo (240). I et af studierne var akupunktur mere effektiv end diclofenac. Et systematisk review konkluderer, at der er en vis effekt (153b). I et ikke-blindet RCT er der fundet god virkning af akupunktur sammenholdt med en ikke-behandlet kontrolgruppe, men kun mens behandlingen stod på (295c). Imidlertid har et andet studie af høj kvalitet, der undersøgte langtidseffekten (20 uger efter endt behandling) af akupunktur, fundet samme grad af virkning ved akupunktur og sham-akupunktur (240). Der må derfor stilles spørgsmålstegn ved effekten generelt, og der kan ikke på den foreliggende litteratur gives anbefaling på dette område.

3.5.2.4 Laser

”Low level laser therapy” (LLLT) er en behandlingsform, hvor laserlys (monokromt lys) med energimængder på 1-16 Joule appliceres punktvis på huden for at brede sig til de underliggende strukturer. Der er ingen direkte varmeeffekt, da energien er fordelt på et så stort areal (typisk $0,5 \text{ cm}^2$), at den ikke kan mærkes. LLLT har i en årrække været foreslået som en meget effektiv smertestillende behandling. Laserlys trænger kun få millimeter ind gennem huden (145), og en effekt på dybereliggende strukturer ville i givet fald skulle forklare via en påvirkning af selve huden.

Der foreligger fem RCT af LLLT's effekt på smerter hos patienter med knæ-OA, og tre af dem viser ingen signifikant effekt (47;130;262), mens to påviser en effekt på smerte efter behandling med LLLT (100;254). En mulig forklaring på forskellen i effekt kunne være laserdosis, men ved en gennemgang af total dosis i de nævnte studier var det ikke på baggrund af dosis muligt at forklare forskellen mellem de studier, der viste effekt, og dem, som ikke gjorde det.

En forklaring på så stor en forskel i effekten kan derfor ikke gives. Det er problematisk at anvende en behandling, der kræver behandlerkontakt for hver behandling

og ikke synes at have en generel effekt, og – i tilfælde med effekt – kun har denne kortvarigt (41).

A Lavdosis laserterapi kan ikke anbefales som smertebehandling ved knæ-OA (Ia).

3.5.2.5 Ultralyd

Ultralyd opstår, når elektrisk strøm sendes gennem et piezoelektrisk krystal. Ultralyd penetrerer bløddele, og den terapeutiske effekt skulle bero på energi afsat i vævene. De to studier, som har undersøgt effekten hos patienter med knæ-OA, har ikke kunnet påvise nogen effekt (81;150).

Manglen på terapeutisk effekt understøttes af et Cochrane-review (290) og et andet systematisk review (2).

A Ultralyd kan ikke anbefales til smertebehandling ved knæartrose (Ia).

3.5.2.6 Behandling med elektrisk strøm

Flere forskellige strømformer har været anvendt, bl.a. for at aktivere muskler, dæmpe smerter og øge blodgennemstrømningen. Der er fundet studier, som har undersøgt tre typer af elektrisk strøm hos patienter med knæartrose.

3.5.2.6.1 Transkutan elektrisk nervestimulering (TENS)

Transkutan elektrisk nervestimulering er en hyppigt anvendt strømform. Et studie viste samme effekt af TENS som af akupunktur på smerte, og begge var bedre end placebo (201). Et Cochrane-review, som har inkluderet i alt syv studier af moderat kvalitet, konkluderer, at TENS er mere effektiv end placebo, men at behandlingsresponsen var inhomogen – formentlig på grund af forskellige design og effektmål (206). Et andet systematisk review finder kun, at tre RCT'er er af en kvalitet, der retfærdiggør en samlet konklusion – som derefter bliver mere positiv (2). TENS er en effektiv måde at behandle smerter på hos patienter med knæ-OA, men flere, mere standardiserede undersøgelser er nødvendige. TENS har desuden ingen bivirkninger set i forhold til farmakologisk behandling, og kan efter en kort oplæring administreres af den enkelte patient.

B Transkutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan forsøges til smertebehandling af patienter med knæ-OA (Ia).*

3.5.2.7 Termoterapi

Rationalet bag behandling af smerter med kulde (is) eller varme (varme pakninger) er at øge blodgennemstrømningen i området. Der foreligger et Cochrane-review (42), der på basis af tre RCT'er belyser effekten af termoterapi: Et RCT viser, at is mindsker hævelse ved knæartrose – et andet RCT viser, at varme ikke mindsker hævelse. Endelig viser et RCT, at ismassage har en gavnlig effekt på bevægeligheden i det ramte knæ, den generelle funktion og muskelstyrken over knæet, men ikke på smerterne.

Generelt er studierne af vekslende kvalitet, og yderligere undersøgelser er nødvendige for at vurdere effekten af termoterapi ved knæartrose.

3.5.2.7.1 Kulde

To studier indikerer, at kuldebehandling i form af ismassage eller is (ikke nærmere specificeret) er bedre end både placebo og kortbølgebehandling til at lindre smerte

(59;302). Behandlingen er således meget dårligt belyst, og effekten meget beskedent, hvilket også er konklusionen af et systematisk review (2).

3.5.2.7.2 Varme

Varme i form af varme pakninger eller knæbind er meget anvendt af patienter med gigttilfælde og dermed også patienter med knæartrose.

Et enkelt, rimeligt gennemført randomiseret studie (n = 52) antyder, at der ikke er forskel på effekten af et knæbind, der skulle give varme, og et placeboknæbind (183). Der var ingen ikke-behandlet kontrolgruppe.

B Effekten af termoterapi er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (Ib).

Ved kortvarig smerteopblussen vil termoterapi være et muligt alternativ til farmakologisk behandling, såfremt den enkelte patient har effekt af og selv kan administrere behandlingen med for eksempel varme omslag eller is. Termoterapi har ingen væsentlige bivirkninger sammenlignet med farmakologisk behandling, og administreres den af patienten selv, vil omkostningerne være beskedne.

3.5.2.8 Kurbad, spaterapi og mudderpakninger

Besøg på kursteder med mulighed for mudderpakninger, spaterapi eller andre bade har i årtusinder været en populær behandlingsmodalitet. To randomiserede studier uden ikke-behandlet kontrolgruppe har ikke på overbevisende måde kunnet påvise nogen effekt af forskellige typer mudderpakninger (86) eller mudderpakninger i kombination med spaterapi (294).

C Effekten af mudderpakninger og spabade er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (II).

3.5.2.9 Manuel behandling

Massage og manipulation er hyppigt anvendte behandlingsmetoder i forbindelse med led- og muskelsmerter. En effekt på knæartrose kunne tænkes, men der foreligger kun ét studie over manipulation (274), hvor man finder, at ameloxicam og manipulation begge virker smertestillende. Der er gennemført et enkelt studie over massage, som ikke finder nogen effekt på proprioception (stillingssans) eller smerter (114).

B Den foreliggende evidens er sparsom, men tyder ikke på nogen særlig effekt af massage ved knæartrose, hvorfor denne behandling ikke kan anbefales (IIb).

3.5.3 Ortoser

3.5.3.1 Skinner

Nogle af de beskrevne problemer ved knæartrose er løshed og fejlstillinger over leddet, hvorfor det synes som en god ide at anvende faste skinner, som kan mindske løsheden og måske påvirke fejlstillingen i en gunstig retning.

Et RCT (143) undersøgte 119 patienter med knæartrose (Kellgren 2-4) og varusfejlstilling (3 grupper: individuelt tilpasset valgiserende skinne, neoprenbandage eller ingen behandling) og fandt efter 6 måneder, at gruppen behandlet med skinne

havde færre smerter og bedre gangfunktion end både bandagegruppen og kontrolgruppen.

B Valgiserende skinner reducerer smerten og bedrer gangfunktionen ved knæartrose med varusfejlstilling og kan forsøges (Ib).

3.5.3.2 Elastiske bandager

Anvendelse af bandager/omslag o.l. har været anbefalet dels for at bevare varmen i leddet og dels for at forbedre proprioceptionen.

To randomiserede studier har sammenlignet to typer af bandager uden kontrolgruppe – hhv. stram versus løs (111) og varmeretinerende versus almindelig (183) – uden at finde overbevisende effekter. Et RCT sammenlignede med en kontrolgruppe og kunne påvise en umiddelbar effekt på smerte og funktion, som dog ikke holdt (207).

B Effekten af elastiske bandager er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (Ib).

Antydningen af effekt i alle tre studier giver grundlag for yderligere undersøgelser af sagen.

3.5.3.3 Tape

Mens skinner har været anvendt for at hæmme løsheden eller påvirke fejlstillingen via en mekanisk påvirkning, har det været foreslået at anvende tape for at fremme en mere dynamisk eller funktionel hæmning af løshed og fejlstillinger. Især har denne form for behandling været anvendt, hvor der er patellofemoral artrose. Teorien har været, at artrosen bl.a. medfører, at knæskallens bevægebane under gang og løb forflyttes ud lateralt, hvormed artrosen forværres.

Et studie har sammenlignet tre typer af tapening (63), nemlig en, hvor tapen skubber knæskallen ind mod midten (medialt), en, hvor tapen skubber patella ud lateralt, og en neutral. Studiet er ikke særligt stort, og resultaterne må derfor tages med et vist forbehold, men der synes at være en antydning af, at netop den mediale tape har en positiv effekt på smerter. Hinman (117) har i et mindre studie vist, at den mediale tape var bedre end både en neutral (placebo-) tape og kontrolsituationen. I en anden undersøgelse gentog Hinman sammenligningen i en klinisk, kontrolleret undersøgelse med 87 patienter. Igen viste det sig, at den mediale tape var både placebo-tapen og kontrolsituationen overlegen, når det gjaldt smerter (118). Effekten af tapeningen var stadig til stede efter 3 uger.

B Anvendelse af tape er for ringe belyst til at kunne anbefales generelt, men kan anvendes forsøgsvis under udarbejdelse af et træningsprogram (Ib).

3.5.3.4 Hælkile

En mulig årsag til knæartrose er en ændret vinkel i knæleddet, som kunne forøge den mekaniske belastning på en lille del af brusken. I stedet for en kirurgisk korrektion (tibial osteotomi) kunne man udstyre patientens sko med en kile.

Litteratursøgningen fandt fem undersøgelser, som havde undersøgt dette, men fire studier var af så dårlig kvalitet, at nogen endelig konklusion vedr. en evt. effekt af hælkiler ikke kunne drages (169;264-267). Et studie indikerer dog, at gruppen, der anvendte en korrekt kile (sammenlignet med en placebokile), havde et mindre NSAID-forbrug og anvendte kilen langt mere end placebo-gruppen (215).

B Effekten af hælkliler er for dårligt dokumenteret, til at behandlingen kan anbefales generelt (Ib).

Da alle fem studier gav en indikation af en evt. effekt, er det således et område, hvor yderligere undersøgelser bør gennemføres.

Ovenstående anbefalinger stemmer ganske godt overens med EULAR's anbefalinger (135) og et Cochrane-review publiceret i 2004 (44), bortset fra at arbejdsgruppen er mere skeptisk mht. evidensen for hælkliler.

4 Økonomi

4.1 Sundhedsøkonomiske aspekter ved referenceprogrammet

Dette kapitel indledes med en kortfattet introduktion til sundhedsøkonomiske vurderinger. Dernæst gennemgås publicerede samfundsøkonomiske vurderinger af forskellige behandlingsalternativer til patienter med knæartrose.

4.1.1 Samfundsøkonomisk evaluering

Princippet i en samfundsøkonomisk evaluering af et sundhedsprogram er, at ændringerne i de samfundsmæssige omkostninger skal relateres til den sundhedsmæssige gevinst ud fra den overordnede målsætning, at de knappe ressourcer skal anvendes, så de giver størst mulig nytte. De samfundsmæssige omkostninger ved knæartrose kan opgøres med udgangspunkt i de omkostningskategorier, der er vist i nedenstående skema.

Direkte omkostninger

- Behandlingsomkostninger (ofte benævnt interventionsomkostninger), f.eks. kirurgi, medicin, træning, genoptræning, transport, besøg hos praktiserende læge
- Omkostninger som følge af bivirkninger til behandlingen, f.eks. mavesår som følge af medicinsk behandling
- Øvrige omkostninger, f.eks. praktisk bistand i hjemmet, hjælpemidler

Indirekte omkostninger

- Produktionstab, f.eks. som følge af sygefravær, udtræden af arbejdsstyrken, tidsforbrug til behandling, pårørendes tidsforbrug

Effekten af et behandlingsprogram kan opgøres på forskellige måder, i tilfældet knæartrose ved sygdomsspecifikke effektmål såsom smertereduktion eller forbedring af den fysiske funktionsevne, eller mere generelle effektmål såsom forbedring af patientens livskvalitet. Målinger af livskvalitet er ofte baserede på indices, som omfatter flere dimensioner, f.eks. både en fysisk og en psykisk dimension. Livskvalitetsindices er typisk præferencebaserede, det vil sige, at et udsnit af befolkningen er blevet bedt om at vurdere en given tilstand på en skala fra 0 til 100. Behandlingseffekt kan desuden måles som vundne leveår eller som en kombination af ændret livskvalitet og vundne leveår, kvalitetsjusterede leveår (Quality-adjusted life-years, QALY). QALY kan karakteriseres som et generelt effektmål, der i modsætning til de sygdomsspecifikke effektmål kan anvendes til at sammenligne behandlinger med forskellige formål.

En ændret behandlingsstrategi for patienter med knæartrose kan medføre en smertereduktion og som følge deraf en forbedret livskvalitet. På omkostningssiden kan den ændrede behandlingsstrategi medføre øgede interventionsomkostninger, som måske helt eller delvist modsvares af en reduktion i andre sundhedsomkostninger, som f.eks. færre besøg hos praktiserende læge, og øvrige omkostninger, som f.eks. praktisk bistand i hjemmet. Den ændrede behandlingsstrategi kan endvidere have

konsekvenser for de indirekte omkostninger, nemlig hvis behandlingseffekten reducerer sygefraværet og mindsker tilbagetrækningen fra arbejdsmarkedet.

Ved en samfundsøkonomisk analyse sammenlignes forskellige behandlingsalternativer, og konsekvensen af at vælge et alternativ frem for et andet udtrykkes i omkostning-effekt-ratio, som udtrykker omkostningerne per effektmål (f.eks. kr. per QALY) ved de forskellige alternativer. Som udgangspunkt bør det alternativ vælges, hvor omkostningen per effektmål er lavest. anbefalinger baseret på samfundsøkonomiske analyser adskiller sig således fra anbefalinger baseret på evidens for klinisk effekt ved at inddrage både omkostninger og effekt.

Behandlingsstrategier kan ofte have konsekvenser – både effektmæssige og økonomiske – ud i fremtiden. En knæalloplastik har omkostninger her og nu, men effekten varer adskillige år ud i fremtiden. Derfor medregnes effekter og omkostninger for et antal år ud i fremtiden – ideelt set i patientens forventede restlevetid. For at tage højde for usikkerheden ved sådanne fremskrivninger tilbagediskonteres fremtidige effekter og omkostninger, hvilket medfører, at de får en reduceret værdi opgjort i nutidskroner.

En sundhedsøkonomisk analyse kan gennemføres ud fra forskellige perspektiver. En samfundsøkonomisk analyse kan gennemføres ud fra et samfundsmæssigt perspektiv, hvilket vil sige, at alle omkostninger skal inddrages, uanset hvem i samfundet de berører. De forskellige parter, som kan blive berørt af et sundhedsprogram, kan være sundhedsvæsenet, sygesikringen, de sociale myndigheder, patienten og dennes pårørende. Et andet og mere begrænset perspektiv kunne være et sygehusperspektiv, hvor man kun medtager de økonomiske konsekvenser for sygehusvæsenet. Sådanne mere begrænsede analyser, der fokuserer på de økonomiske konsekvenser for en enkelt part, benævnes ofte kasseøkonomiske analyser.

En række af de anbefalinger og konklusioner, der er indeholdt i dette referenceprogram, vil have samfundsøkonomiske konsekvenser. Således vil en øget anvendelse af knæalloplastik og en øget træningsindsats medføre omkostninger i form af henholdsvis hospitalsindlæggelser og udgifter til etablering af træningstilbud – omkostninger, der formentlig i et vist omfang vil modsvares af besparelser på andre udgiftsområder. Til gengæld kan konklusionerne vedrørende artroskopisk oprensning og behandling med visse lægemidler medføre en reduktion i medicinudgifterne.

At foretage en egentlig konsekvensberegning af de samfundsmæssige omkostninger af en omlægning af indsatsen i henhold til referenceprogrammet forudsætter imidlertid en nærmere konkretisering af, hvilke grupper der skal tilbydes hvilke behandlinger, samt hvordan nye tilbud nærmere skal udformes. En analyse af en anbefaling om hjælp til vægttab forudsætter en specifikation af, hvordan et tilbud om støtte til vægttab reelt kunne organiseres, og hvem det skulle rettes imod. Det har ikke været muligt at foretage en sådan konkretisering inden for rammerne af dette projekt. I stedet for er det valgt at udforme det økonomiske afsnit som en belysning af de samfundsøkonomiske konsekvenser af forskellige behandlinger for patienter med knæartrose, baseret på en gennemgang af eksisterende, hovedsageligt udenlandske, samfundsøkonomiske evalueringer.

4.1.2 Omkostningseffektivitet

4.1.2.1 Træning

Det konkluderes i 3.1, at træning forbedrer den fysiske funktionsevne for patienter med knæartrose, og det anbefales, at behandling af knæartrose bør inkludere træning.

Interventionsomkostningerne knyttet til træning afhænger selvsagt af, hvilke typer af træning der er tale om: hjemmetræning alene (evt. suppleret med jævnlig instruktion), holdtræning eller individuel træning. De samlede samfundsøkonomiske konsekvenser af en øget træningsindsats afhænger af effekten af de programmer, der iværksættes.

I en randomiseret undersøgelse (245b) af to forskellige træningsformer (konditionstræning og styrketræning) sammenlignes patienter med knæartrose med en kontrolgruppe. I undersøgelsen indsamledes oplysninger om interventionsomkostninger og omkostninger som følge af utilsigtede hændelser knyttet til træningen. Efter 18 måneder har begge træningsgrupper en højere score på samtlige valgte effektmål sammenlignet med kontrolgruppen. Samtidig er omkostningerne for begge interventionsgrupper mindre end for kontrolgruppen. Da der således er tale om interventioner, der både er omkostningsbesparende og har en højere effekt, konkluderes det i undersøgelsen, at begge interventioner er omkostningseffektive. Yderligere findes det, at styrketræning er mere omkostningseffektiv end konditionstræning.

En randomiseret undersøgelse sammenlignede hjemmetræning suppleret med gruppetræning med hjemmetræning alene (226b). De samlede gennemsnitlige omkostninger per patient (omfattende både primærsektoren, sekundærsektoren og hjemmepleje) var lavere for interventionsgruppen end for kontrolgruppen. Samtidig opnåede interventionsgruppen en større effekt. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men dog konkluderes det, at der er stor sandsynlighed for, at interventionen vil være omkostningseffektiv, hvis beslutningstagerne er villige til at betale £30.000 per opnået QALY.

En anden randomiseret undersøgelse (263b) sammenlignede en interventionsgruppe, der gennemgik et 2-årigt hjemmetræningsprogram, med en kontrolgruppe, der modtog månedlig telefonisk support. Efter 2 år havde interventionsgruppen en signifikant reduceret smerte. Dog var de samlede omkostninger (omfattende primære og sekundære sundhedsomkostninger og personlige omkostninger) større for interventionsgruppen. Det konkluderes, at træningsprogrammet vil være omkostningseffektivt, forudsat at man er villig til at betale £8.000 for en reduktion i patientens smerte på 50%.

To undersøgelser evaluerer bassintræning (60b;209b). Begge studier omfattede to ugentlige træningstimer (gruppetræning) af en times varighed over en 3-månedersperiode. De to studier adskiller sig med hensyn til effektmål, og hvilke omkostninger der medtages i analysen. Begge undersøgelser viste en større effekt for interventionsgruppen. Den amerikanske undersøgelse (209b) fandt, at de samlede omkostninger var ca. \$500 højere per patient i interventionsgruppen, mens den engelske undersøgelse (60b) fandt, at omkostningerne var ca. £150 lavere per patient i interventionsgruppen. Forskellene i omkostninger afspejler dels forskelle i omkostningsstrukturen for de to lande, dels forskelle i, hvilke omkostningskomponenter der blev medregnet.

I begge studier sås der store variationer i effekt og omkostninger fra patient til patient. Den amerikanske undersøgelse (209b) fandt en signifikant større effekt i den gruppe af patienter, som havde det største fremmøde til træningen. Det var vanske-

ligt at motivere deltagere til regelmæssig træning, idet mindre end en tredjedel af patienterne opfyldte kriterierne for fuld deltagelse. Patienternes motivation udgør således en væsentlig barriere for træningsprogrammets succes.

Sammenfattende viser de gennemgåede studier, at træningsprogrammer for patienter med knæartrose er relativt omkostningseffektive (relativt lav omkostning per opnået effektmål). På grund af forskelle med hensyn til hvilke effektmål der anvendes, og hvilke omkostninger der medregnes, er det svært umiddelbart at sammenligne de forskellige interventionstyper. Effekten må dog antages at aftage relativt hurtigt efter træningsophør, ligesom effekten afhænger af træningshyppigheden. Motivation og compliance er derfor en afgørende forudsætning for omkostningseffektiviteten af en behandlingsstrategi baseret på træning.

4.1.2.2 Vægttab

Det fremgår af 3.2, at overvægt formentlig er den mest betydende enkeltfaktor af betydning for udvikling og forekomst af symptomerne ved knæartrose. Endvidere fremgår det, at overvægtige med knæartrose kan dæmpe symptomerne væsentligt ved at tabe sig mere end 5% af kropsvægten. Vægttabet skal dog vedligeholdes for at have effekt.

De samfundsøkonomiske konsekvenser af en intervention med henblik på at reducere overvægt vil afhænge af, hvilken metode der anvendes for at opnå vægttabet, samt effekten af den pågældende intervention.

I en systematisk litteraturgennemgang af langtidseffekten og de økonomiske konsekvenser af behandling af svær overvægt (11b) blev følgende metoder til vægttab gennemgået: medicinsk behandling, kirurgisk behandling og livsstilsændring (diæt, træning og adfærsændring).

Oversigten omfattede en undersøgelse af medicinsk behandling (orlistat) af overvægtige med type 2-diabetes. Resultatet af en modelberegning viste, at nettoomkostningerne per vundet leveår i interventionsgruppen varierer fra £2.212 til £12.760 sammenlignet med en kontrolgruppe på en ikke nærmere specificeret diæt. Laveste omkostninger per vundet leveår fandtes for diabetespatienter med komplikationer. Undersøgelsen forudsatte behandling i 2 år og antog, at vægttabet var fuldt ud genvundet efter 5 år.

Der refereres til et antal undersøgelser af omkostningseffektiviteten i forbindelse med forskellige former for kirurgisk behandling af sygelig fedme (BMI >45). Undersøgelserne, der alle var baserede på modelberegninger strækkende sig over 20-25 år, resulterede i omkostning-effekt-ratioer på mellem £6.408 og £10.432 per opnået QALY, afhængigt af hvilken form for kirurgisk indgreb der var tale om.

Endelig indeholder litteraturgennemgangen en undersøgelse af omkostningseffektiviteten ved behandlinger omfattende livsstilsændringer rettet mod personer med alvorlig overvægt. Beregningerne viste, at omkostningerne i forbindelse med en indsats over for patienter med risiko for diabetes blev mere end opvejet af afledte besparelser. Sandsynligvis er effekten overestimeret, da beregningerne antager, at vægttabet bevares i hele followupperioden (25 år), mens andre undersøgelser har vist, at interventionsgruppen genvinder vægttabet efter 5 år. Det blev konkluderet, at omkostningseffektiviteten i forbindelse med livsstilsinterventioner ofte vil være relativt dårlig, med mindre det sikres, at livsstilsændringerne er vedvarende.

Ingen af disse undersøgelser har undersøgt vægttab hos patienter med knæartrose og har derfor ikke indregnet eventuelle konsekvenser af en reduktion i symptomerne på knæartrose. I stedet har studierne været fokuseret på patienter med diabetes og overvægt og har indregnet de økonomiske og effektmæssige konsekvenser af en

reduktion i forekomsten af disse lidelser og deres komplikationer. Resultaterne kan således ikke umiddelbart overføres.

Uanset at det er vanskeligt at sammenligne undersøgelserne, tyder resultaterne dog på, at vægttab kunne være en omkostningseffektiv intervention. Desuden tyder undersøgelserne på, at omkostningseffektiviteten er størst for højrisikogrupper. Som for træning gælder det, at effekten af vægttab er afhængig af motivation, og der er usikkerhed om varigheden af et opnået vægttab.

4.1.2.3 Farmakologi

De økonomiske konsekvenser af farmakologisk behandling af knæartrose består ud over udgifterne til medicin og lægekonsultationer af omkostninger til behandling af eventuelle bivirkninger, der kan omfatte gastrointestinale komplikationer samt kardiovaskulære hændelser.

Den sundhedsøkonomiske litteratur vedrørende farmakologisk behandling af patienter med symptomatisk artrose er mangfoldig, og især er behandling med NSAID belyst i stort omfang – ofte i producentstøttede analyser af varierende kvalitet. Den efterfølgende gennemgang af den økonomiske litteratur er struktureret på følgende måde: Først gennemgås undersøgelser, hvor traditionelle NSAID sammenlignes, dernæst undersøgelser, der sammenligner traditionelle NSAID med COX-2-hæmmere, derpå undersøgelser, der sammenligner paracetamol og NSAID, og endelig undersøgelser af andre farmakologiske behandlingsformer (hyaluronsyre).

4.1.2.3.1 Traditionelle NSAID

En række undersøgelser har sammenlignet omkostninger og effekt af forskellige traditionelle NSAID (159c;183b;212b), og det fremgår, at prisen på de forskellige præparater varierer, men at denne forskel tilsyneladende til en vis grad udlignes af forskelle i omkostninger til behandling af bivirkninger, der udgør en væsentlig del af de samlede behandlingsomkostninger. En oversigtsartikel (206b) fandt, at prisen for en måneds behandling varierede fra \$5 til \$100 (1992-priser), og at det var vanskeligt at konkludere, hvilket præparat der havde den største effekt eller de færreste bivirkninger.

På grund af gastrointestinale bivirkninger ved behandling med traditionelle NSAID, og dermed afledte omkostninger til behandling af f.eks. mavesår (278b), kunne det være omkostningseffektivt at supplere NSAID-behandling med forebyggende behandling mod gastrointestinale bivirkninger. Mange økonomiske evalueringer af forskellige NSAID omfatter derfor alternativer, der inkluderer forebyggende behandling (26b;116b). En systematisk litteraturgennemgang (278b) konkluderede, at der er stærk evidens for, at forebyggende behandling med misoprostol er omkostningseffektiv. En senere analyse (168b), som omfattede både traditionelle og nyere NSAID-præparater, konkluderede, at for patienter med høj risiko for gastrointestinale hændelser er behandling med COX-2-hæmmere mere omkostningseffektiv end behandling med traditionelle NSAID kombineret med protonpumphæmmere.

4.1.2.3.2 Sammenligning af traditionelle NSAID præparater med COX-2-hæmmere

I 1999 lanceredes de selektive COX-2-hæmmere celecoxib og rofecoxib, der angiveligt skulle have samme analgetiske effekt som de traditionelle NSAID, men færre gastrointestinale bivirkninger. De nye præparater var væsentligt dyrere end de traditionelle NSAID, en merudgift der i nogen grad skulle kunne modsvares af reducerede omkostninger til behandling af gastrointestinale komplikationer. Til gen-

gæld er der rapporteret øget hyppighed af alvorlige kardiovaskulære hændelser hos patienter i behandling med COX-2-hæmmere (se s. 34).

Der er publiceret en række sundhedsøkonomiske undersøgelser, der har sammenlignet COX-2-hæmmere med de traditionelle NSAID. Undersøgelserne har typisk været baserede på modelberegninger, hvor nettoomkostninger (medicinering plus behandling af bivirkninger) og effekt (f.eks. opgjort i form af QALY) er blevet estimeret på grundlag af eksisterende kilder. Resultaterne af disse undersøgelser har været modstridende. Nogle har konkluderet, at COX-2-hæmmere er både mere effektive og har færre omkostninger end de traditionelle NSAID (101b;259b). Andre er kommet frem til, at COX-2-hæmmere nok har højere omkostninger (177b;195b;303), men at de er et omkostningseffektivt alternativ til traditionelle NSAID på grund af større effekt. Atter andre undersøgelser (jf. nedenfor) har konkluderet, at COX-2-hæmmere kun er omkostningseffektive for patienter med høj risiko for gastrointestinale komplikationer.

Enkelte undersøgelser har indregnet den forøgede risiko for kardiovaskulære hændelser i forbindelse med behandling med COX-2-hæmmere (99b). I en analyse baseret på en livstidsmodelberegning (253b) fandt man, at meromkostningerne ved anvendelse af COX-2-hæmmere frem for traditionelle NSAID udgjorde \$274.555/QALY. Når risikoen for kardiovaskulære hændelser blev medinddraget, steg omkostningerne per opnået QALY med ca. 45% (til \$395.324). For patienter med stor risiko for gastrointestinale komplikationer var omkostningerne per QALY væsentligt lavere (\$55.803). Disse resultater er blevet bekræftet af en anden analyse (168b), som ligeledes inddrog konsekvenserne af kardiovaskulære bivirkninger. Ifølge denne undersøgelse var COX-2-hæmmere alene omkostningseffektive for højrisikopatienter og for ældre patienter (over 76 år).

I en kommentar til diskussionen om, hvorvidt COX-2-hæmmere er ”good value for money” (91b), er det anført, at de estimerede besparelser ved behandling af gastrointestinale komplikationer i mange undersøgelser er blevet overvurderet, idet det hyppigt anvendte effektmål ”antal endoskopisk diagnosticerede læsioner” er langt hyppigere forekommende end ”antal alvorlige øvre GI-hændelser”, som er det ideelle effektmål.

4.1.2.3.3 Sammenligning af paracetamol og forskellige NSAID-præparater

I guidelines for anvendelse af NSAID i England fra 1998 (78b) blev paracetamol anbefalet som et omkostningseffektivt alternativ til ethvert NSAID på grund af lavere pris og færre bivirkninger. Det blev fremhævet, at prisen på de forskellige NSAID varierer betydeligt.

En undersøgelse (137b) sammenlignede paracetamol, traditionelle NSAID og COX-2-hæmmere og fandt, at paracetamol var det mest omkostningseffektive alternativ, men at traditionelle NSAID burde foretrækkes i tilfælde, hvor patienter ikke responderede på paracetamol. For patienter med risiko for gastrointestinale bivirkninger burde COX-2-hæmmere derimod foretrækkes. I diskussionen fremføres det, at resultatet af modelberegningerne var stærkt følsomt over for medicinpriserne, og at de lave priser på paracetamol og ibuprofen gav disse præparater en betydelig fordel frem for de nyere præparater.

Det skal understreges, at det i nærværende referenceprogram fremgår, at COX-2-hæmmere ikke bør ordineres til patienter med manifest kardiovaskulær sygdom.

Sammenfattende viser gennemgangen af de økonomiske studier af behandling med præparaterne paracetamol og NSAID, at valg af præparat set ud fra en rent samfundsøkonomisk synsvinkel bl.a. bør afhænge af, om patienten tilhører en specifik

risikogruppe. Forskellige lægemidlers relative omkostningseffektivitet er stærkt følsom over for medicinpriserne, som varierer stærkt mellem forskellige produkter (og formentlig også mellem forskellige lande). En ændret prispolitik kan derfor have indflydelse på, hvilket præparat der bør anbefales set ud fra en samfundsøkonomisk vinkel.

4.1.2.3.4 Andre lægemidler

Referenceprogrammet konkluderer, at der ingen effekt – eller kun en beskedent sådan – er af hyaluron givet som injektion ved knæartrose.

I en randomiseret undersøgelse fandt man, at omkostning-effekt-ratioen for hyaluronsyre versus almindelig praksis (uden hyaluronsyre) udgjorde \$10.000/QALY, hvilket forfatterne anså inden for den tærskel, der normalt accepteres i det canadiske sundhedsvæsen (268b). Studiet er imidlertid problematisk, da der ikke var en egentlig kontrolgruppe, hvorfor outcome ikke er validt.

Der er ikke fundet samfundsøkonomiske analyser af behandling med glukosamin.

4.1.2.4 Kirurgi

Den økonomiske gennemgang af kirurgisk behandling omfatter kun knæalloplastik, da der ikke er fundet litteratur på de andre områder.

Interventionsomkostningerne ved knæalloplastik omfatter hospitalsindlæggelse med operation samt efterfølgende genoptræning og kontrol. Hertil kommer omkostninger som følge af komplikationer. En dansk undersøgelse af indlæggelsestiden efter knæalloplastik (127b) viste, at den gennemsnitlige indlæggelsestid på danske afdelinger i 2004 var på 8 dage, varierende fra 4,8 til 12,9 dage. Inden for 30 dage blev 6,3% af patienterne genindlagt med en gennemsnitlig indlæggelsestid på 2,0 dage. Ud over liggetiden vil omkostningerne ved en knæalloplastik afhænge af, hvilken type protese der indopereres. Hovedparten af knæalloplastikkerne vil formentlig blive afregnet til en takst, der i 2006 udgjorde DKK 63.901.

Der er fundet to undersøgelser af omkostningseffektiviteten ved knæalloplastik. Begge studier sammenlignede livskvalitet og omkostninger før og efter en knæalloplastik. I en ældre undersøgelse fra 1986 (159b) blev patientens forbrug af sundhedsydelser opgjort henholdsvis 6 måneder før og 6 måneder efter operation. Omkostningerne efter operationen (inkl. selve operationen) var i gennemsnit \$20.593 højere end omkostningerne i en tilsvarende periode før operationen. Man fandt en signifikant forbedring i sundhedstilstanden, og samlet blev omkostningseffektiviteten \$2.314 per forbedret 0,01 point i sundhedstilstanden.

En undersøgelse fra 1997 målte patienternes livskvalitet før og 3, 6, 12 og 24 måneder efter operation (157b). På omkostningssiden blev alene operationsomkostningerne indregnet. Omkostningseffektiviteten blev beregnet til \$23.675/QALY 3 måneder efter operationen og \$5.865/QALY 2 år efter operationen. Jo længere followup, jo større omkostningseffektivitet, hvilket givet skyldes, at knæalloplastik er en intervention, hvis effekt varer ved i mange år. Eksemplet illustrerer vigtigheden af at indregne fremtidige omkostninger og effekter i en samfundsøkonomisk evaluering.

En sammenligning af omkostningseffektiviteten for patienter over 80 år med omkostningseffektiviteten for patienter i alderen 65-69 år (304) viser, at gennemsnitlig liggetid og hospitalsomkostninger er ens for de to aldersgrupper, men at de efterfølgende rehabiliteringsomkostninger er højere for de ældste patienter. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i behandlingseffekten for de to grupper. På den

baggrund blev det konkluderet, at knæalloplastik er en omkostningseffektiv procedure for de 80-årige.

Begge de gennemgåede analyser er gennemført ud fra et sundhedssektorperspektiv og indregner hovedsageligt selve interventionsomkostningerne. Ingen af undersøgelserne indregner konsekvenserne for eksempel det sociale område (hjælpe-midler, bistand i hjemmet), hvorfor de beregnede omkostning-effekt-ratioer formentlig undervurderer omkostningseffekten.

At knæalloplastik kan have økonomiske konsekvenser ud over selve behandlingen, fremgår af en artikel fra 2002 (176b). Med udgangspunkt i australske forhold blev de økonomiske konsekvenser belyst ud fra patienternes perspektiv ved at opgøre patienternes egenbetaling/udgifter til diverse social- og sundhedsydelse samt omkostninger til transport som følge af deres slidgigt i 6 måneder henholdsvis før og efter operationen. Undersøgelsen viste, at patienternes omkostninger faldt med 72% efter operationen. Samtidig steg andelen af patienter, der ingen egenbetaling havde, fra 2 til 18%. Undersøgelsens resultater kan ikke umiddelbart overføres til danske forhold, da de danske regler vedrørende brugerbetaling afviger fra de australske.

4.1.2.5 Sammenligning af alternative behandlingstilbud

En lang række forhold gør, at de ovenfor gennemgåede sundhedsøkonomiske evalueringer af forskellige behandlinger for knæartrose ikke er umiddelbart sammenlignelige. Således varierer undersøgelserne med hensyn til, hvilke omkostninger der er medtaget, hvordan effekten er opgjort, og hvilken patientgruppe der indgår i beregningerne. Resultaterne vil desuden afhænge af, hvilket land forsøget er gennemført i, idet forskelle i organisatoriske forhold og prisniveau vil påvirke såvel behandlingsomkostninger som andre afledte omkostninger ved knæartrose. Endelig vanskeliggøres en sammenligning af, at undersøgelserne er gennemført i forskellige år med deraf følgende forskelle i prisniveau. Det er således ikke muligt at lave en oversigtstabel, hvor omkostningseffektiviteten ved de forskellige interventioner beskrevet ovenfor kan sammenlignes.

Australske sundhedsøkonomer har dog udviklet en metode til at gøre forskellige økonomiske evalueringer sammenlignelige (245c). I en undersøgelse omfattende udvalgte publicerede økonomiske evalueringer af interventioner over for artrose blev de forskellige sundhedsstatusindices, der var anvendt i evalueringerne, konverteret til en fælles nytteskala. Omkostningerne blev – i det omfang det har været muligt – gjort sammenlignelige og blev som udgangspunkt opgjort ud fra et samfundsmæssigt perspektiv. Hvor det var relevant, blev fremtidige afledte effekter og omkostninger fremskrevet for en periode på 15 år. Følgende behandlinger blev fundet omkostningseffektive (svarende til en omkostning-effekt-ratio på under AUD 15.000/QALY (ca. DKK 67.000)): knæalloplastik samt en række træningsprogrammer (intensiv hjemmetræning, ambulante træning i primære og sekundære sundhedssektor). Programmer med henblik på vægttab syntes ligeledes omkostningseffektive, men da de gennemgåede studier var baserede på indirekte evidens, hvor interventionen var rettet mod andre patientgrupper, blev yderligere forskning på området anbefalet.

Medicinsk behandling viste store variationer i omkostningseffektiviteten, og man konkluderede, at der er behov for en nærmere afgrænsning af målgruppen. Til gengæld fandt man, at ressourcer anvendt på artroskopiske oprensning var dårligt anvendt og i stedet burde omprioriteres til interventioner med en større effekt.

Generelt blev der taget det forbehold, at det ikke havde været muligt at gennemføre analysen på undergrupper af patienter, men alene som gennemsnit på tværs af hele den relevante population.

4.1.2.6 Konklusion

De fleste af de gennemgåede behandlingsformer (vægttab, træning, farmakologi og kirurgi) ved knæartrose kan karakteriseres som omkostningseffektive. Det engelske National Institute for Clinical Excellence (NICE) har således som generel politik, at et tilstrækkeligt niveau for omkostningseffektivitet befinder sig i intervallet £20.000 - £30.000 per opnået QALY (svarende til DKK 200.000-300.000), en grænse, som de fleste af de gennemgåede behandlinger lever op til. Inden for hver behandlingsform findes der dog alternativer, hvoraf nogle er mere omkostningseffektive end andre, ligesom omkostningseffektiviteten varierer mellem forskellige patientgrupper. For behandlingskategorierne træning og vægttab forudsætter omkostningseffektivitet en varig indsats fra patienternes side, og en mulig barriere kan være manglende motivation. Med hensyn til farmakologisk behandling bevirker store forskelle i priser og bivirkninger præparaterne imellem, at behandling bør tilrettelægges individuelt under hensyntagen til patienternes risiko for at opleve bivirkninger. Endelig synes knæalloplastik at være mest omkostningseffektiv inden for den kirurgiske behandlingsform.

Den økonomiske litteratur understøtter således langt hen ad vejen de konklusioner og anbefalinger, der fremgår af dette referenceprogram.

5 Perspektiver

5.1 Træning

Konklusionen på gennemgangen af evidensen er, at træning virker. Desværre er der meget lidt viden om:

- Hvilken type træning der skal udføres
- Hvor meget træning der skal gives
- Om træning skal gives til alle patientkategorier
- Om der er noget at vinde ved at udføre træningen som bassinbehandling
- Om hvordan man opnår en høj compliance til træningen
- Om træning altid er sikkert.

5.2 Vægttab

Overvægt er formentlig den mest betydende enkeltfaktor af betydning for udviklingen og forekomsten af symptomerne ved knæartrose, og hjælp til vægttab bør tilbydes alle overvægtige patienter med knæartrose.

Det har da også vist sig muligt at opnå et betydende vægttab hos disse patienter. Vores viden om, hvordan et vægttab fastholdes, stammer primært fra patienter med andre medicinske problemstillinger som for eksempel diabetes, og her har motion vist sig at være vigtig. Imidlertid er der det specielle ved situationen for knæartrose, at fysisk aktivitet ofte er forbundet med smerte. Her er der brug for yderligere viden.

5.3 Farmakologisk behandling

Den farmakologiske behandling af knæartrose bør ikke betragtes som en grundbehandling, men snarere en behandling som supplement til træning, vægttab og kirurgi. Der er ikke fundet evidens for, at den medicinske behandling bedrer knæartrose i sig selv, og den symptomlindrende effekt er lille og tilsyneladende relativt kortvarig.

I praksis kan knæartrosepatienter imidlertid sjældent undvære analgetisk behandling i form af paracetamol, traditionelt NSAID eller centralt virkende analgetikum, og det synes intuitivt rigtigt, at en bedre smertelindring vil øge compliance til træningsprogrammer og generelt vil øge den fysiske aktivitet og derigennem understøtte et evt. vægttab. Imidlertid er vor viden her utilstrækkelig

5.4 Kosttilskud og hyaluronsyre

Der anvendes store ressourcer på tilskud af forskellig art, enten indtaget som tabletter (f.eks. glukosamin) eller givet som injektion i selve knæet (f.eks. hyaluronsyre). I den mest optimistiske udlægning har disse behandlinger en beskedent effekt, mens meget tyder på, at de ikke har nogen langtidsvirkning. I alle tilfælde kan behand-

lingerne ikke erstatte de grundlæggende, konservative behandlingsprincipper i form af vægttab til overvægtige med knæartrose og træning til alle grupper. De økonomiske forhold omkring disse behandlinger gør det rimeligt at anbefale den offentlige støtte dertil inddraget og anvendt til mere effektive og langsigtede løsninger for gruppen af patienter med knæartrose.

5.5 Kirurgi

PTO er en effektiv behandling, men der mangler undersøgelser, der sammenligner PTO med konservativ eller anden kirurgisk behandling. Det er også uklart, om man bør foretrække ”open wedge”- eller ”closed wedge”-osteotomi.

Knæalloplastik er en hyppigt anvendt og effektiv behandling, selv om undersøgelser, der sammenligner alloplastik med konservativ behandling, mangler – og vel næppe har udsigt til at blive foretaget. Af samme grund er etableringen af en national database til registrering af behandlingens effekt og evt. bivirkninger nødvendig. For at en sådan database kan give et validt billede af resultatet, bør patienterne følges 1 år postoperativt, og registrerede parametre bør omfatte såvel proteseoverlevelse, objektive mål i form af validerede knæscorer, selvrapporteret funktionsscore samt en angivelse af patienttilfredshed.

Om isoleret patellofemoral alloplastik kan få en plads i behandlingen af isoleret patellofemoral knæartrose, er endnu uklart. Der er et klart behov for en randomiseret sammenligning med TKA.

I forbindelse med TKA er det tankevækkende, at evidensen for effekten af et præoperativt træningsprogram er så spinkel. Her er der behov for yderligere undersøgelser.

Der er næppe tvivl om, at nye biologiske metoder i fremtiden gradvist vil overtage den nuværende kirurgiske behandling af artrose, og de nye metoder vil muligvis omfatte allografter, mosaikplastik, autolog chondrocyttransplantation, stamcellebehandling, menisktransplantation eller kombinationer af disse. Imidlertid findes der ikke aktuelt studier, som retfærdiggør indførelsen af disse metoder i klinisk praksis. De gennemførte studier vedrører generelt små patientmaterialer, der er sjældent tale om randomiserede studier, og fokus synes endnu ikke at have været osteoartrose. Nogle af metoderne synes at have decideret ringe resultater ved artrose. Indtil videre bør transplantation af brusk og menisker kun anvendes i protokollerede, eksperimentelle studier.

5.6 Anden behandling

Generelt gælder det for såvel undervisning som for analgetisk behandling, at disse skal ses som et supplement til den øvrige behandling i et forsøg på at motivere til træning og vægttab som de mere langsigtede interventioner over for OA. Undervisningen tilstræber at forbedre patienternes sygdomsmestring og at bibringe patienterne kendskab til sygdommens forløb og spektret af behandlingsmuligheder, herunder fornuftige strategier for analgetisk behandling og muligheden for operativ behandling. På det foreliggende er det ikke muligt at udtale sig om, hvordan denne undervisning håndteres bedst.

Enkelte non-farmakologiske behandlingsmetoder har vist vekslende effekt, og der er ikke påvist langtidsvirkning (TENS, akupunktur og laser). Mens TENS kan administreres af patienten selv, vil både laser og akupunktur kræve vedvarende be-

handlerkontakt, hvorfor det næppe synes samfundsøkonomisk fornuftigt at anbefale disse to sidstnævnte behandlinger. Desuden er det endnu ikke undersøgt, om disse behandlingsmetoder kan facilitere for eksempel træning eller vægttab.

De mere biomekaniske behandlingsprincipper (skinner, bandager, tapening og hæl-kiler) bør videnskabeligt undersøges nærmere, inden det er muligt at komme med anbefalinger vedrørende disse behandlingsprincipper.

Forkortelser

ACT	Autolog chondrocyttransplantation
ADL	Activities of daily living
AFI	Algofunctional Index = Lequesne-score
BMI	Body Mass Index
COX	Cyclooxygenase
COX-2	Cyclooxygenase isotype 2
HSS	Hospital for Special Surgery
KSS	Knee Society Score
NHP	Nottingham Health Profile
NSAID	Non-steroid antiinflammatoriske droger
OA	Osteoartrose
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OKS	Oxford Knee Score
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PFA	Patellofemoral alloplastik
PTO	Proksimal tibiaosteotomi
RCT	Randomized controlled trial = randomiseret, kontrolleret studie
SF-36	Short form 36
TENS	Transkutan elektrisk nervestimulering
TKA	Total knæalloplastik
UKA	Unikompartmental knæalloplastik
VAS	Visuel analogskala
WHO	World Health Organization
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Appendiks 1

Litteratursøgning

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk som beskrevet detaljeret i SfR's "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer". Vejledningen kan downloades fra SfR's hjemmeside, www.sst.dk/sfr. Der er udarbejdet en søgestrategi på baggrund af klinisk relevante fokuserede spørgsmål, som indeholder emneord for population, intervention og effektmål. Søgestrategi og søgninger for de enkelte fokuserede spørgsmål kan rekvireres hos SfR.

Det er tilstræbt at tilvejebringe den bedst mulige sundhedsvidenskabelige dokumentation til besvarelse af de spørgsmål, referenceprogrammet ønsker at afdække. For at minimere bias og for at sikre tilstrækkelig dækning af den relevante litteratur er det tilstræbt, at søgningen dækker et vist antal databaser.

Søgningen har som minimum dækket: The Cochrane Library, MEDLINE og EMBASE. I relevante tilfælde er der suppleret med søgninger i CINAHL og på internettet. Desuden er der inddraget manuel gennemgang af referencelister fra de fundne metaanalyser og systematiske oversigtsartikler.

Tidsintervallet for søgningen har været forskellig afhængigt af den aktuelle problemstilling. Søgningerne blev foretaget i forår-sommer 2005. De enkelte søgestrategier er bevaret, så søgningen kan gentages ved opdatering af referenceprogrammet.

Der er i prioriteret rækkefølge søgt efter eksisterende referenceprogrammer, metaanalyser, systematiske oversigtsartikler, randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, ikke-kontrollerede forsøg og deskriptive studier.

Appendiks 2

Definition af knæosteoartrose

American College of Rheumatology-kriterier for klassifikation af knæartrose

<http://www.rheumatology.org/publications/classification/oaknee.asp?aud=mem>

[1986] Criteria for Classification of Idiopathic Osteoarthritis (OA) of the Knee*

Clinical and laboratory	Clinical and radiographic	Clinical†
Knee pain	Knee pain	Knee pain
+ at least 5 of 9:	+ at least 1 of 3:	+ at least 3 of 6:
- Age > 50 years	- Age > 50 years	- Age > 50 years
- Stiffness < 30 minutes	- Stiffness < 30 minutes	- Stiffness < 30 minutes
- Crepitus	- Crepitus	- Crepitus
- Bony Tenderness	+ Osteophytes	- Bony Tenderness
- Bony enlargement		- Bony enlargement
- No palpable warmth		- No palpable warmth
- ESR < 40 mm/hour		
- RF < 1:40		
- SF OA		
92% sensitive	91% sensitive	95% sensitive
75% specific	86% specific	69% specific

* ESR = erythrocyte sedimentation rate (Westergren); RF = rheumatoid factor; SF OA = synovial fluid signs of OA (clear, viscous, or white blood cell count <2,000/mm³).

† Alternative for the clinical category would be 4 of 6, which is 84% sensitive and 89% specific.

Litteraturliste

- 1) 2000, "Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 43, no. 9, pp. 1905-1915.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11014340
- 2) 2001, "Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for knee pain", *Physical therapy*, vol. 81, no. 10, pp. 1675-1700.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11589643
- 3) 2006, *Goodman & Gillman's The pharmacological basis of therapeutics* McGraw-Hill, New York.
- 4) Abramson, S. B. 2002, "Et tu, acetaminophen?", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 11, pp. 2831-2835.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12428221
- 5) Ackroyd, C. E. & Chir, B. 2005, "Development and early results of a new patellofemoral arthroplasty", *Clin. Orthop Relat Res.* no. 436, pp. 7-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15995414
- 6) Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., Christy, W., Cooke, T. D., Greenwald, R., Hochberg, M., & . 1986, "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 and Rheumatism*, vol. 29, no. 8, pp. 1039-1049.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3741515
- 7) Altman, R., Brandt, K., Hochberg, M., Moskowitz, R., Bellamy, N., Bloch, D. A., Buckwalter, J., Dougados, M., Ehrlich, G., Lequesne, M., Lohmander, S., Murphy, W. A., Jr., Rosario-Jansen, T., Schwartz, B., & Trippel, S. 1996, "Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop", *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 4, no. 4, pp. 217-243.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11048620
- 7b) Amin A. K., Clayton R. A., Patton J. T., Gaston M., Cook R. E., Brenkel I. J. 2006, "Total knee replacement in morbidly obese patients. Results of a prospective, matched study", *J Bone Joint Surg Br*, vol. 88, no. 10, pp. 1321-1326.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17012421

- 8) Andereya, S., Mumme, T., Muller-Rath, R., & Schneider, U. 2004, "Welche Faktoren beeinflussen das Ergebnis der ACT bei Ueberschreiten der Indikationsgrenzen?", *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, vol. 142, no. 6, pp. 651-658.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15614643
- 9) Anderson, J. G., Wixson, R. L., Tsai, D., Stulberg, S. D., & Chang, R. W. 1996, "Functional outcome and patient satisfaction in total knee patient over the age of 75", *The Journal of arthroplasty*, vol. 11, no. 7, pp. 831-840.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8934323&query_hl=8&itool=pubmed_docsum
- 10) Armstrong, C. P. & Blower, A. L. 1987, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration", *Gut*, vol. 28, no. 5, pp. 527-532.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3596334
- 11) Astorga, P. G., Baigun, S., Galvao de, F. J., & Gomes de, F. G. 1991, "Efficacy and tolerability comparison of etodolac and piroxicam in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 12, no. 6, pp. 401-412.
- 11b Avenell A., Brown T. J., McGee M. A., Campbell M. K., Grant A. M., Broom J., Jung R. T., & Smith W. C. 2004, "What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials", *J Hum Nutr Diet.*, vol. 17, no. 4, pp. 317-335.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15250842
- 12) Ayral, X., Mackillop, N., Genant, H. K., Kirkpatrick, J., Beaulieu, A., Pipping skiold, P., Will, R. K., Alava, S., & Dougados, M. 2003, "Arthroscopic evaluation of potential structure-modifying drug in osteoarthritis of the knee. A multicenter, randomized, double-blind comparison of tenidap sodium vs piroxicam", *Osteoarthritis. Cartilage.*, vol. 11, no. 3, pp. 198-207.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12623291&dopt
- 13) Babul, N., Noveck, R., Chipman, H., Roth, S. H., Gana, T., & Albert, K. 2004, "Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee", *J Pain Symptom Manage.*, vol. 28, no. 1, pp. 59-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15223085
- 14) Bach, K. F. & Hallas, J. 2002, "Paracetamol - risiko for GI-bivirkninger?", *Rationel Farmakoterapi*, vol. 3, no. 1, pp. 2-3.
http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2002/pa racetamol_-_risiko_for_gi-bivirkninger_02.htm

- 15) Bagge, E., Bjelle, A., Eden, S., & Svanborg, A. 1991, "Osteoarthritis in the elderly: clinical and radiological findings in 79 and 85 year olds", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 50, no. 8, pp. 535-539.
- 16) Baker, K. R., Nelson, M. E., Felson, D. T., Layne, J. E., Sarno, R., & Roubenoff, R. 2001, "The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial", *J Rheumatol*, vol. 28, no. 7, pp. 1655-1665.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11469475
- 17) Battisti, E., Piazza, E., Rigato, M., Nuti, R., Bianciardi, L., Scribano, A., & Giordano, N. 2004, "Efficacy and safety of a musically modulated electromagnetic field (TAMMEF) in patients affected by knee osteoarthritis", *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 22, no. 5, pp. 568-572.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15485009
- 18) Battisti, W. P., Katz, N. P., Weaver, A. L., Matsumoto, A. K., Kivitz, A. J., Polis, A. B., & Geba, G. P. 2004, "Pain management in osteoarthritis: a focus on onset of efficacy--a comparison of rofecoxib, celecoxib, acetaminophen, and nabumetone across four clinical trials", *J.Pain*, vol. 5, no. 9, pp. 511-520.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15556830
- 19) Baumgaertner, M. R., Cannon, W. D., Jr., Vittori, J. M., Schmidt, E. S., & Maurer, R. C. 1990, "Arthroscopic debridement of the arthritic knee", *Clin.Orthop Relat Res*. no. 253, pp. 197-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2317974
- 20) Bautch, J. C., Malone, D. G., & Vailas, A. C. 1997, "Effects of exercise on knee joints with osteoarthritis: a pilot study of biologic markers", *Arthritis Care Res*, vol. 10, no. 1, pp. 48-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9313390
- 21) Beaupre, L. A., Lier, D., Davies, D. M., & Johnston, D. B. 2004, "The effect of a preoperative exercise and education program on functional recovery, health related quality of life, and health service utilization following primary total knee arthroplasty", *The Journal of rheumatology*, vol. 31, no. 6, pp. 1166-1173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15170931
- 22) Behrens, P., Bosch, U., Bruns, J., Erggelet, C., Esenwein, S. A., Gaissmaier, C., Krackhardt, T., Lohnert, J., Marlovits, S., Meenen, N. M., Mollenhauer, J., Nehrer, S., Niethard, F. U., Noth, U., Perka, C., Richter, W., Schafer, D., Schneider, U., Steinwachs, M., & Weise, K. 2004, "Indikations- und Durchfuehrungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Geweberegeneration und Gewebeersatz zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT)", *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, vol. 142, no. 5, pp. 529-539.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15472761

- 23) Bellamy, N., Campbell, J., Robinson, V., Gee, T., Bourne, R., & Wells, G. 2006, "Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 2, p. CD005328.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16625636
- 24) Bellamy, N., Campbell, J., Stevens, J., Pilch, L., Stewart, C., & Mahmood, Z. 1997, "Validation study of a computerized version of the Western Ontario and McMaster Universities VA3.0 Osteoarthritis index", *The Journal of rheumatology*, vol. 24, no. 12, pp. 2413-2415.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9415651&dopt=Citation
- 25) Bellamy, N., Kirwan, J., Boers, M., Brooks, P., Strand, V., Tugwell, P., Altman, R., Brandt, K., Dougados, M., & Lequesne, M. 1997, "Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III", *J Rheumatol*, vol. 24, no. 4, pp. 799-802.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9101522
- 26) Beltran, J., Martin-Mola, E., Figueroa, M., Granados, J., Sanmarti, R., Artigas, R., Torres, F., Forns, M., & Mauleon, D. 1998, "Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee", *Journal of clinical pharmacology*, vol. 38, no. 12, pp. 74S-80S.
http://jcp.sagepub.com/cgi/content/abstract/38/12_suppl/74S
- 26b Bentkover J. D., Baker A. M., & Kaplan H. 1994, "Nabumetone in elderly patients with osteoarthritis: economic benefits versus ibuprofen alone or ibuprofen plus misoprostol", *Pharmacoeconomics*, vol. 5, no. 4, pp. 335-342.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10160575
- 27) Berman, B. M., Singh, B. B., Lao, L., Langenberg, P., Li, H., Hadhazy, V., Baretta, J., & Hochberg, M. 1999, "A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee", *Rheumatology*, vol. 38, no. 4, pp. 346-354.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/38/4/346>
- 27b Berman B. M., Lao L., Langenberg P., Lee W. L., Gilpin A. M., & Hochberg M. C. 2004, "Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial", *Annals of Internal Medicine*, vol. 141, no. 12, pp. 901-910.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15611487
- 28) Berth, A., Urbach, D., & Awiszus, F. 2002, "Improvement of voluntary quadriceps muscle activation after total knee arthroplasty", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 83, no. 10, pp. 1432-1436.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12370881

- 29) Bhattacharyya, T., Gale, D., Dewire, P., Totterman, S., Gale, M. E., McLaughlin, S., Einhorn, T. A., & Felson, D. T. 2003, "The clinical importance of meniscal tears demonstrated by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 85-A, no. 1, pp. 4-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12533565
- 30) Bjordal, J. M., Klovning, A., Ljunggren, A. E., & Slordal, L. 2007, "Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials", *Eur.J Pain*. vol. 11, no. 2, pp. 125-138.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16682240
- 31) Bjordal, J. M., Ljunggren, A. E., Klovning, A., & Slordal, L. 2004, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials", *BMJ*, vol. 329, no. 7478, p. 1317.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15561731
- 32) Bleumink, G. S., Feenstra, J., Sturkenboom, M. C., & Stricker, B. H. 2003, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure", *Drugs*, vol. 63, no. 6, pp. 525-534.
- 33) Bocanegra, T. S., Weaver, A. L., Tindall, E. A., Sikes, D. H., Ball, J. A., Wallemark, C. B., Geis, G. S., & Fort, J. G. 1998, "Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrotec Osteoarthritis Study Group", *The Journal of rheumatology*, vol. 25, no. 8, pp. 1602-1611.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9712107
- 34) Bodenheimer, T., Lorig, K., Holman, H., & Grumbach, K. 2002, "Patient self-management of chronic disease in primary care", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 288, no. 19, pp. 2469-2475.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12435261&query_hl=15&itool=pubmed_docsum
- 35) Boesen, M., Jensen, K. E., Qvistgaard, E., nneskiold-Samsøe, B., Thomsen, C., Ostergaard, M., & Bliddal, H. 2006, "Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (dGEMRIC) of hip joint cartilage: better cartilage delineation after intra-articular than intravenous gadolinium injection", *Acta radiologica*, vol. 47, no. 4, pp. 391-396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16739699&query_hl=17&itool=pubmed_docsum
- 36) Bookman, A. A., Williams, K. S., & Shainhouse, J. Z. 2004, "Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of

the knee: a randomized controlled trial", *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, vol. 171, no. 4, pp. 333-338.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15313991

- 37) Borjesson, M., Robertson, E., Weidenhielm, L., Mattsson, E., & Olsson, E. 1996, "Physiotherapy in knee osteoarthritis: effect on pain and walking", *Physiother.Res Int.*, vol. 1, no. 2, pp. 89-97.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9238726
- 38) Bradley, J. D., Brandt, K. D., Katz, B. P., Kalasinski, L. A., & Ryan, S. I. 1991, "Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee", *The New England journal of medicine*, vol. 325, no. 2, pp. 87-91.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2052056
- 39) Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H., Bolognese, J. A., Oxenius, B., Horgan, K., Lines, C., Riddell, R., Morton, D., Lanus, A., Konstam, M. A., & Baron, J. A. 2005, "Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial", *The New England journal of medicine*, vol. 352, no. 11, pp. 1092-1102.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15713943
- 40) Brosseau, L., MacLeay, L., Robinson, V., Wells, G., & Tugwell, P. 2003, "Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis", *Cochrane Database Syst.Rev* no. 2, p. CD004259.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12804510
- 41) Brosseau, L., Welch, V., Wells, G., DeBie, R., Gam, A., Harman, K., Morin, M., Shea, B., & Tugwell, P. 2003, "Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 2, p. CD002046.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12804422
- 42) Brosseau, L., Yonge, K. A., Robinson, V., Marchand, S., Judd, M., Wells, G., & Tugwell, P. 2003, "Thermotherapy for treatment of osteoarthritis", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 4, p. CD004522.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14584019
- 43) Brouwer, R. W., Jakma, T. S., Bierma-Zeinstra, S. M., Verhagen, A. P., & Verhaar, J. 2005, "Osteotomy for treating knee osteoarthritis", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 1, p. CD004019.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15674926

- 44) Brouwer, R. W., Jakma, T. S., Verhagen, A. P., Verhaar, J. A., & Bierma-Zeinstra, S. M. 2005, "Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 1, p. CD004020.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15674927
- 45) Bruhlmann, P. & Michel, B. A. 2003, "Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial", *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 21, no. 2, pp. 193-198.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12747273
- 46) Bullens, P. H., van Loon, C. J., de Waal Malefijt, M. C., Laan, R. F., & Veth, R. P. 2001, "Patient satisfaction after total knee arthroplasty: a comparison between subjective and objective outcome assessments", *J Arthroplasty*, vol. 16, no. 6, pp. 740-747.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11547372
- 47) Bulow, P. M., Jensen, H., & Danneskiold-Samsøe, B. 1994, "Low power Ga-Al-As laser treatment of painful osteoarthritis of the knee. A double-blind placebo-controlled study", *Scand.J.Rehabil.Med.*, vol. 26, no. 3, pp. 155-159.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7801065
- 48) Burnett, R. S., Haydon, C. M., Rorabeck, C. H., & Bourne, R. B. 2004, "Patella resurfacing versus nonresurfacing in total knee arthroplasty: results of a randomized controlled clinical trial at a minimum of 10 years' followup", *Clin.Orthop Relat Res.* no. 428, pp. 12-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15534514
- 49) Caldwell, B., Aldington, S., Weatherall, M., Shirtcliffe, P., & Beasley, R. 2006, "Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis", *J.R.Soc.Med.*, vol. 99, no. 3, pp. 132-140.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16508052&query_hl=20&itool=pubmed_docsum
- 50) Callaghan, M. J., Oldham, J. A., & Hunt, J. 1995, "An evaluation of exercise regimes for patients with osteoarthritis of the knee: A single-blind randomized controlled trial", *Clinical rehabilitation*, vol. 9, pp. 213-218.
- 51) Callaghan, M. J., Whittaker, P. E., Grimes, S., & Smith, L. 2005, "An evaluation of pulsed shortwave on knee osteoarthritis using radioleucoscintigraphy: a randomised, double blind, controlled trial", *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*, vol. 72, no. 2, pp. 150-155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15797496
- 52) Chamberlain, G. 1982, "Physiotherapy in osteoarthrosis of the knee", *Int Rehab Med*, vol. 4, pp. 101-106.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7174213&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

- 53) Cheing, G. L. & Hui-Chan, C. W. 2004, "Would the addition of TENS to exercise training produce better physical performance outcomes in people with knee osteoarthritis than either intervention alone?", *Clin Rehabil.*, vol. 18, no. 5, pp. 487-497.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15293483&query_hl=3&itool=pubmed_docsum
- 54) Chikanza, I. C., Clarke, B., Hopkins, R., MacFarlane, D. G., Bird, H., & Grahame, R. 1994, "A comparative study of the efficacy and toxicity of etodolac and naproxen in the treatment of osteoarthritis", *Br.J.Clin Pract.*, vol. 48, no. 2, pp. 67-69.
- 55) Choi, P. T., Bhandari, M., Scott, J., & Douketis, J. 2003, "Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 3, p. CD003071.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12917945
- 56) Christensen, R., Astrup, A., & Bliddal, H. 2005, "Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial", *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 13, no. 1, pp. 20-27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15639633
- 57) Cicuttini, F. M., Baker, J. R., & Spector, T. D. 1996, "The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study", *J Rheumatol*, vol. 23, no. 7, pp. 1221-1226.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8823696
- 58) Cicuttini, F. M., Spector, T., & Baker, J. 1997, "Risk factors for osteoarthritis in the tibiofemoral and patellofemoral joints of the knee", *J Rheumatol*, vol. 24, no. 6, pp. 1164-1167.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9195526
- 59) Clarke, G. R., Willis, L. A., Stenners, L., & Nichols, P. J. 1974, "Evaluation of physiotherapy in the treatment of osteoarthrosis of the knee", *Rheumatol.Rehabil.*, vol. 13, no. 4, pp. 190-197.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4445714
- 60) Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'Dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., III, Weisman, M. H., Jackson, C. G., Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Jr., Oddis, C. V., Wolfe, F., Molitor, J. A., Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., Furst, D. E., Sawitzke, A. D., Shi, H., Brandt, K. D., Moskowitz, R. W., & Williams, H. J. 2006, "Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis", *The New England journal of medicine*, vol. 354, no. 8, pp. 795-808.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16495392

60b Cochrane T., Davey R. C., & Matthes Edwards S. M. "Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis". *Health Technol Assess*, vol. 9, no. 31, pp. 1-114.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16095546

- 61) Coggon, D., Reading, I., Croft, P., McLaren, M., Barrett, D., & Cooper, C. 2001, "Knee osteoarthritis and obesity", *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, vol. 25, no. 5, pp. 622-627.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11360143
- 62) Cole, B. J., Carter, T. R., & Rodeo, S. A. 2003, "Allograft meniscal transplantation: background, techniques, and results", *Instructional course lectures*, vol. 52, pp. 383-396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12690865
- 63) Cushnaghan, J., McCarthy, C., & Dieppe, P. 1994, "Taping the patella medially: a new treatment for osteoarthritis of the knee joint?", *BMJ*, vol. 308, no. 6931, pp. 753-755.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8142829
- 64) D'Agostino, M. A., Conaghan, P., Le, B. M., Baron, G., Grassi, W., Martin-Mola, E., Wakefield, R., Brasseur, J. L., So, A., Backhaus, M., Malaise, M., Burmester, G., Schmidely, N., Ravaud, P., Dougados, M., & Emery, P. 2005, "EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 12, pp. 1703-1709.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15878903
- 65) Davis, M. A., Ettinger, W. H., & Neuhaus, J. M. 1990, "Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)", *Semin.Arthritis Rheum.*, vol. 20, no. 3 Suppl 1, pp. 34-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2287947
- 66) Dawson, J., Juszczak, E., Thorogood, M., Marks, S. A., Dodd, C., & Fitzpatrick, R. 2003, "An investigation of risk factors for symptomatic osteoarthritis of the knee in women using a life course approach", *J Epidemiol. Community Health*, vol. 57, no. 10, pp. 823-830.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14573590
- 67) de Beer, J., Petruccioli, D., Gandhi, R., & Winemaker, M. 2005, "Primary total knee arthroplasty in patients receiving workers' compensation benefits",

- Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, vol. 48, no. 2, pp. 100-105.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15887788
- 68) Deeks, J. J., Smith, L. A., & Bradley, M. D. 2002, "Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials", *BMJ*, vol. 325, no. 7365, p. 619.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12242171
- 68b Dervin, G. F., Stiell, I. G., Wells G. A., Rody, K., & Grabowski, J. 2001, Physicians' accuracy and interrater reliability for the diagnosis of unstable meniscal tears in patients having osteoarthritis of the knee. *Can J Surg*, vol. 44, no. 4, pp. 267-274.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11504260
- 69) Dervin, G. F., Stiell, I. G., Rody, K., & Grabowski, J. 2003, "Effect of arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee on health-related quality of life", *Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, vol. 85-A, no. 1, pp. 10-19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12533566
- 70) Deshmukh, R. G., Hayes, J. H., & Pinder, I. M. 2002, "Does body weight influence outcome after total knee arthroplasty? A 1-year analysis", *The Journal of arthroplasty*, vol. 17, no. 3, pp. 315-319.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11938508&query_hl=7&itool=pubmed_docsum
- 71) Deyle, G. D., Henderson, N. E., Matekel, R. L., Ryder, M. G., Garber, M. B., & Allison, S. C. 2000, "Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial", *Annals of Internal Medicine*, vol. 132, no. 3, pp. 173-181.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10651597&dopt=AbstractPlus
- 72) Dias, R. C., Dias, J. M., & Ramos, L. R. 2003, "Impact of an exercise and walking protocol on quality of life for elderly people with OA of the knee", *Physiother. Res Int.*, vol. 8, no. 3, pp. 121-130.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14533368
- 73) Dick, W. C., Bulstra, S., Schardijn, G. H., & Feenstra, R. M. 1992, "Safety and efficacy of etodolac compared with piroxicam in patients with degenerative joint disease of the knee", *Clin Ther*, vol. 14, no. 4, pp. 517-526.
- 74) Dieppe, P., Cushnaghan, J., Tucker, M., Browning, S., & Shepstone, L. 2000, "The Bristol 'OA500 study': progression and impact of the disease after 8 years", *Osteoarthritis. Cartilage.*, vol. 8, no. 2, pp. 63-68.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10772234

- 75) Doherty, M., Jones, A., & Cawston, T. 2004, "Osteoarthritis," in *Oxford Textbook of Rheumatology*, 3 edn, D. A. Isenberg et al., eds., Oxford University Press, Oxford.
- 76) Dore, R., Ballard, I., Constantine, G., & McDonald, P. 1995, "Efficacy and safety of etodolac and naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: A double-blind, placebo-controlled study", *Clinical therapeutics*, vol. 17, no. 4, pp. 656-666.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8565029&dopt=AbstractPlus
- 77) Duncan, R., Peat, G., Thomas, E., Hay, E., McCall, I., & Croft, P. 2006, "Symptoms and radiographic osteoarthritis: Not as discordant as they are made out to be?", *Annals of the Rheumatic Diseases*.
- 78) Eccles, M., Freemantle, N., & Mason, J. 1998, "North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care", *BMJ*, vol. 316, no. 7139, pp. 1232-1235.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9553004
- 78b Eccles, M., Freemantle, N., & Mason, J. 1998, "North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group.", *BMJ*, vol. 317, no. 7157, pp. 526-530.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9712607
- 79) Egund, N. 1998, "Weight-bearing radiographs with the patient standing on one leg or two", *Acta radiologica*, vol. 39, no. 6, pp. 736-737.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9817054
- 80) Ettinger, W. H., Jr., Burns, R., Messier, S. P., Applegate, W., Rejeski, W. J., Morgan, T., Shumaker, S., Berry, M. J., O'Toole, M., Monu, J., & Craven, T. 1997, "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 : the journal of the American Medical Association*, vol. 277, no. 1, pp. 25-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8980206
- 81) Falconer, J., Hayes, K. W., & Chang, R. W. 1992, "Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. A randomized clinical trial", *Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, vol. 5, no. 1, pp. 29-35.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1581369

- 82) Felson, D. T., Zhang, Y., Anthony, J. M., Naimark, A., & Anderson, J. J. 1992, "Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study", *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, no. 7, pp. 535-539.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1543306
- 83) Felson, D. T., Zhang, Y., Hannan, M. T., Naimark, A., Weissman, B. N., Aliabadi, P., & Levy, D. 1995, "The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 38, no. 10, pp. 1500-1505.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7575700
- 84) FitzGerald, G. A. 2003, "COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease", *Nat.Rev.Drug Discov.*, vol. 2, no. 11, pp. 879-890.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14668809
- 85) Fitzgerald, J. D., Orav, E. J., Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Poss, R., Goldman, L., & Mangione, C. M. 2004, "Patient quality of life during the 12 months following joint replacement surgery", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 51, no. 1, pp. 100-109.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14872462
- 86) Flusser, D., Abu-Shakra, M., Friger, M., Codish, S., & Sukenik, S. 2002, "Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: Comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud", *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 8, no. 4, pp. 197-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=AbstractPlus&list_uids=17041359
- 87) Fond, J., Rodin, D., Ahmad, S., & Nirschl, R. P. 2002, "Arthroscopic debridement for the treatment of osteoarthritis of the knee: 2- and 5-year results", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 18, no. 8, pp. 829-834.
- 88) Foran, J. R., Mont, M. A., Etienne, G., Jones, L. C., & Hungerford, D. S. 2004, "The outcome of total knee arthroplasty in obese patients", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 86-A, no. 8, pp. 1609-1615.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15292406&query_hl=17&itool=pubmed_docsum
- 89) Franco, V., Cipolla, M., Gerullo, G., Gianni, E., & Puddu, G. 2004, "[Open wedge osteotomy of the distal femur in the valgus knee]", *Der Orthopade*, vol. 33, no. 2, pp. 185-192.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14872310

- 90) Fransen, M., Crosbie, J., & Edmonds, J. 2001, "Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial", *The Journal of rheumatology*, vol. 28, no. 1, pp. 156-164.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11196518
- 91) Fransen, M., McConnell, S., & Bell, M. 2003, "Exercise for osteoarthritis of the hip or knee", *Cochrane Database Syst.Rev* no. 3, p. CD004286.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12918008
- 91b Freemantle N. 2000, "Cost-effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-what makes a NSAID good value for money?", *Rheumatology (Oxford)*, vol. 39, no. 3, pp. 232-234.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10788528
- 92) Furnes, O., Havelin, L. I., Espehaug, B., Fenstad, A. M., & Steindal, K. 2005, *Nasjonalt Kompetansesenter for Leddproteser: Rapport 2005*.
<http://www.haukeland.no/nrl/Rapport2005.pdf>
- 93) Garcia Rodriguez, L. A. & Hernandez-Diaz, S. 2004, "Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs", *Am.J.Epidemiol.*, vol. 159, no. 1, pp. 23-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14693656
- 94) Garcia Rodriguez, L. A. & Hernandez-Diaz, S. 2001, "Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Epidemiology*, vol. 12, no. 5, pp. 570-576.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11505178
- 95) Garcia Rodriguez, L. A. & Hernandez-Diaz, S. 2001, "The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents", *Arthritis Res.*, vol. 3, no. 2, pp. 98-101.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11178116
- 96) Gelber, A. C., Hochberg, M. C., Mead, L. A., Wang, N. Y., Wigley, F. M., & Klag, M. J. 1999, "Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis", *Am J Med*, vol. 107, no. 6, pp. 542-548.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10625021
- 97) Gidwani, S., Tauro, B., Whitehouse, S., & Newman, J. H. 2003, "Do patients need to earn total knee arthroplasty?", *The Journal of arthroplasty*, vol. 18, no. 2, pp. 199-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12629611

- 98) Goei The HS, Lund, B., Distel, M. R., & Bluhmki, E. 1997, "A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee", *Osteoarthritis.Cartilage.*, vol. 5, no. 4, pp. 283-288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9404473&dopt=Citation
- 99) Gotzsche, P. C. 2005, "Musculoskeletal disorders. Non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Clin.Evid.* no. 14, pp. 1498-1505.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16620460
- 99b Grover S. A., Coupal L., & Zowall H. 2005, "Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization?", *Hypertension*, vol. 45, no. 1, pp. 92-97.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&d&dopt=Citation&list_uids=15545508
- 100) Gur, A., Cosut, A., Sarac, A. J., Cevik, R., Nas, K., & Uyar, A. 2003, "Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial", *Lasers Surg.Med.*, vol. 33, no. 5, pp. 330-338.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&d&dopt=Citation&list_uids=14677160
- 101) Gur, H., Cakin, N., Akova, B., Okay, E., & Kucukoglu, S. 2002, "Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: effects on functional capacity and symptoms in patients with osteoarthrosis of the knee", *Arch Phys.Med Rehabil.*, vol. 83, no. 3, pp. 308-316.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&d&dopt=Citation&list_uids=11887109
- 101b Haglund U., & Svarvar P. 2000, " The Swedish ACCES model: predicting the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis", *Rheumatology (Oxford)*, vol. 39, Suppl 2, pp. 51-56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&d&dopt=Citation&list_uids=11276803
- 102) Halbert, J., Crotty, M., Weller, D., Ahern, M., & Silagy, C. 2001, "Primary care-based physical activity programs: effectiveness in sedentary older patients with osteoarthritis symptoms", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 45, no. 3, pp. 228-234.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11409662&query_hl=19&itool=pubmed_docsum
- 103) Harlow, T., Greaves, C., White, A., Brown, L., Hart, A., & Ernst, E. 2004, "Randomised controlled trial of magnetic bracelets for relieving pain in osteoarthritis of the hip and knee", *BMJ*, vol. 329, no. 7480, pp. 1450-1454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&d&dopt=Citation&list_uids=15604181

- 104) Harrison, M. M., Morrell, J., & Hopman, W. M. 2004, "Influence of obesity on outcome after knee arthroscopy", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 20, no. 7, pp. 691-695.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15346109
- 105) Harrysson, O. L., Robertsson, O., & Nayfeh, J. F. 2004, "Higher cumulative revision rate of knee arthroplasties in younger patients with osteoarthritis", *Clinical orthopaedics and related research* no. 421, pp. 162-168.
- 106) Hart, D. J., Doyle, D. V., & Spector, T. D. 1995, "Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study", *J Rheumatol*, vol. 22, no. 6, pp. 1118-1123.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7674240
- 107) Hart, D. J., Doyle, D. V., & Spector, T. D. 1999, "Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 42, no. 1, pp. 17-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9920009
- 108) Hartley, R. C., Barton-Hanson, N. G., Finley, R., & Parkinson, R. W. 2002, "Early patient outcomes after primary and revision total knee arthroplasty. A prospective study", *Journal of Bone and Joint Surgery.British volume*, vol. 84, no. 7, pp. 994-999.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12358393
- 109) Hartz, A. J., Fischer, M. E., Bril, G., Kelber, S., Rupley, D., Jr., Oken, B., & Rimm, A. A. 1986, "The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data", *J Chronic.Dis.*, vol. 39, no. 4, pp. 311-319.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3958117
- 110) Harwin, S. F. 1999, "Arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: predictors of patient satisfaction", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 15, no. 2, pp. 142-146.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10210070
- 111) Hassan, B. S., Mockett, S., & Doherty, M. 2002, "Influence of elastic bandage on knee pain, proprioception, and postural sway in subjects with knee osteoarthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 61, no. 1, pp. 24-28.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11779753
- 112) Hauselmann, H. J. 2001, "Nutripharmaceuticals for osteoarthritis", *Best.Pract.Res.Clin.Rheumatol.*, vol. 15, no. 4, pp. 595-607.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11567542

- 113) Hawker, G., Wright, J., Coyte, P., Paul, J., Dittus, R., Croxford, R., Katz, B., Bombardier, C., Heck, D., & Freund, D. 1998, "Health-related quality of life after knee replacement", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 80, no. 2, pp. 163-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9486722
- 114) Henriksen, M., Højrup, A., Lund, H., Christensen, L., Danneskiold-Samsoe, B., & Bliddal, H. 2004, "The Effects of Stimulating Massage of Thigh Muscles on Knee Joint Postition Sense", *Advances in Physiotherapy*, vol. 6, pp. 29-36.
- 115) Henry, D., Lim, L. L., Garcia Rodriguez, L. A., Perez, G. S., Carson, J. L., Griffin, M., Savage, R., Logan, R., Moride, Y., Hawkey, C., Hill, S., & Fries, J. T. 1996, "Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis", *BMJ*, vol. 312, no. 7046, pp. 1563-1566.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8664664
- 116) Hernborg, J. S. & Nilsson, B. E. 1977, "The natural course of untreated osteoarthritis of the knee", *Clin.Orthop Relat Res.* no. 123, pp. 130-137.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=856513
- 116b Hillman A. L., & Bloom B. S. 1989, "Economic effects of prophylactic use of misoprostol to prevent gastric ulcer in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Arch Intern Med.*, vol. 149, no. 9, pp. 2061-2065.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2505706
- 117) Hinman, R. S., Bennell, K. L., Crossley, K. M., & McConnell, J. 2003, "Immediate effects of adhesive tape on pain and disability in individuals with knee osteoarthritis", *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 42, no. 7, pp. 865-869.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12730546
- 118) Hinman, R. S., Crossley, K. M., McConnell, J., & Bennell, K. L. 2003, "Efficacy of knee tape in the management of osteoarthritis of the knee: blinded randomised controlled trial", *BMJ*, vol. 327, no. 7407, p. 135.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12869456
- 119) Hippisley-Cox, J. & Coupland, C. 2005, "Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis", *BMJ*, vol. 330, no. 7504, p. 1366.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15947398&query_hl=23&itool=pubmed_docsum

- 120) Hirano, P. C., Laurent, D. D., & Lorig, K. 1994, "Arthritis patient education studies, 1987-1991: a review of the literature", *Patient.Educ.Couns.*, vol. 24, no. 1, pp. 9-54.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7862599&query_hl=25&itool=pubmed_docsum
- 121) Hootman, J. M., Macera, C. A., Ham, S. A., Helmick, C. G., & Sniezek, J. E. 2003, "Physical activity levels among the general US adult population and in adults with and without arthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 49, no. 1, pp. 129-135.
- 122) Hopman-Rock, M. & Westhoff, M. H. 2000, "The effects of a health educational and exercise program for older adults with osteoarthritis for the hip or knee", *J.Rheumatol.*, vol. 27, no. 8, pp. 1947-1954.
- 123) Horstmann, T., Mayer, F., Heitkamp, H. C., Merk, J., Axmann, D., Bork, H., & Dickhuth, H. H. 2000, "[Individual isokinetic strength training in patients with gonarthrosis]", *Z Rheumatol*, vol. 59, no. 2, pp. 93-100.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10868015
- 124) Hosie, J., Distel, M., & Bluhmki, E. 1997, "Efficacy and tolerability of meloxicam versus piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee. A six-month double-blind study", *Clinical Drug Investigation*, vol. 13, no. 4, pp. 175-184.
- 125) Huang, M. H., Lin, Y. S., Yang, R. C., & Lee, C. L. 2003, "A comparison of various therapeutic exercises on the functional status of patients with knee osteoarthritis", *Semin.Arthritis Rheum.*, vol. 32, no. 6, pp. 398-406.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12833248
- 126) Hulme, J., Robinson, V., DeBie, R., Wells, G., Judd, M., & Tugwell, P. 2002, "Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 1, p. CD003523.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11869668
- 127) Huskisson, E. C., Berry, H., Gishen, P., Jubb, R. W., & Whitehead, J. 1995, "Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis", *J Rheumatol*, vol. 22, no. 10, pp. 1941-1946.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8991995
- 127b Husted, H., Hansen, H. C., Holm, G., Bach-Dal, C., Rud, K., Andersen, K. L., & Kehlet, H. 2006, "Length of stay in total hip and knee arthroplasty in Denmark I: volume, morbidity, mortality and resource utilization. A national survey in orthopaedic departments in Denmark", *Ugeskr Laeger*, vol. 168, no. 22, pp. 2139-2143.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16768950

- 128) Jackson, R. W. & Dieterichs, C. 2003, "The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 19, no. 1, pp. 13-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12522398
- 129) Jahromi, I., Walton, N. P., Dobson, P. J., Lewis, P. L., & Campbell, D. G. 2004, "Patient-perceived outcome measures following unicompartmental knee arthroplasty with mini-incision", *International orthopaedics*, vol. 28, no. 5, pp. 286-289.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15480659&query_hl=31&itool=pubmed_docsum
- 130) Jensen, H., Harreby, M., & Kjer, J. 1987, "[Infrared laser--effect in painful arthrosis of the knee?]", *Ugeskrift for laeger*, vol. 149, no. 46, pp. 3104-3106.
- 131) Johnsen, S. P., Larsson, H., Tarone, R. E., McLaughlin, J. K., Norgard, B., Friis, S., & Sorensen, H. T. 2005, "Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study", *Archives of Internal Medicine*, vol. 165, no. 9, pp. 978-984.
- 132) Johnson, A. G. 1997, "NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance?", *Drug Saf*, vol. 17, no. 5, pp. 277-289.
- 133) Jones, C. A., Voaklander, D. C., & Suarez Almazor, M. E. 2003, "Determinants of function after total knee arthroplasty", *Physical therapy*, vol. 83, no. 8, pp. 696-706.
- 134) Jones, J. & Hunter, D. 1995, "Consensus methods for medical and health services research", *BMJ*, vol. 311, no. 7001, pp. 376-380.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7640549
- 135) Jordan, K. M., Arden, N. K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J. W., Dieppe, P., Gunther, K., Hauselmann, H., Herrero-Beaumont, G., Kaklamanis, P., Lohmander, S., Leeb, B., Lequesne, M., Mazieres, B., Martin-Mola, E., Pavelka, K., Pendleton, A., Punzi, L., Serni, U., Swoboda, B., Verbruggen, G., Zimmerman-Gorska, I., & Dougados, M. 2003, "EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 62, no. 12, pp. 1145-1155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14644851
- 136) Juni, P., Reichenbach, S., & Egger, M. 2005, "COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the heart", *BMJ*, vol. 330, no. 7504, pp. 1342-1343.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15947376

- 137) Juni, P., Rutjes, A. W., & Dieppe, P. A. 2002, "Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?", *BMJ*, vol. 324, no. 7349, pp. 1287-1288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12039807
- 137b Kamath, C. C., Kremers, H. M., Vanness, D. J., O'Fallon, W. M., Cabanela, R. L., & Gabriel, S. E. 2003, "The cost-effectiveness of acetaminophen, NSAIDs, and selective COX-2 inhibitors in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis", *Value Health*, vol. 6, no. 2, pp. 144-157.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12641865
- 138) Kane, R. L., Saleh, K. J., Wilt, T. J., & Bershady, B. 2005, "The functional outcomes of total knee arthroplasty", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 87, no. 8, pp. 1719-1724.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16085610
- 139) Keefe, F. J., Blumenthal, J., Baucom, D., Affleck, G., Waugh, R., Caldwell, D. S., Beaupre, P., Kashikar-Zuck, S., Wright, K., Egert, J., & Lefebvre, J. 2004, "Effects of spouse-assisted coping skills training and exercise training in patients with osteoarthritic knee pain: a randomized controlled study", *Pain*, vol. 110, no. 3, pp. 539-549.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15288394
- 140) Keefe, F. J., Blumenthal, J., Baucom, D., Affleck, G., Waugh, R., Caldwell, D. S., Beaupre, P., Kashikar-Zuck, S., Wright, K., Egert, J., & Lefebvre, J. 2004, "Effects of spouse-assisted coping skills training and exercise training in patients with osteoarthritic knee pain: a randomized controlled study", *Pain*, vol. 110, no. 3, pp. 539-549.
- 141) Keefe, F. J., Caldwell, D. S., Williams, D. A., Gil, K. M., Mitchell, D., Robertson, C., Martinez, S., Nunley, J., Beckham, J. C., & Helms, M. 1990, "Pain coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain-II: follow-up results", *Behav Ther*, vol. 21, pp. 435-447.
- 142) Kennedy, L. G., Newman, J. H., Ackroyd, C. E., & Dieppe, P. A. 2003, "When should we do knee replacements?", *Knee.*, vol. 10, no. 2, pp. 161-166.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12788000
- 143) Kirkley, A., Webster-Bogaert, S., Litchfield, R., Amendola, A., Macdonald, S., McCalden, R., & Fowler, P. 1999, "The effect of bracing on varus gonarthrosis", *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, vol. 81, no. 4, pp. 539-548. <http://www.ejbs.org/cgi/content/abstract/81/4/539>
- 144) Kohatsu, N. D. & Schurman, D. J. 1990, "Risk factors for the development of osteoarthrosis of the knee", *Clin Orthop Relat Res* no. 261, pp. 242-246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2245553

- 145) Kolari, P. J. 1985, "Penetration of unfocused laser light into the skin", *Arch.Dermatol.Res.*, vol. 277, no. 4, pp. 342-344.
- 146) Kooijman, H. J., Driessen, A. P., & van, H., Jr. 2003, "Long-term results of patellofemoral arthroplasty. A report of 56 arthroplasties with 17 years of follow-up", *J Bone Joint Surg Br*, vol. 85, no. 6, pp. 836-840.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12931801
- 147) Kornasoff, D., Frerick, H., Bowdler, J., & Montull, E. 1997, "Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis", *Clin Rheumatol.*, vol. 16, no. 1, pp. 32-38.
<http://www.springerlink.com/content/f366707q706582w0/>
- 148) Koshino, T., Wada, S., Ara, Y., & Saito, T. 2003, "Regeneration of degenerated articular cartilage after high tibial valgus osteotomy for medial compartmental osteoarthritis of the knee", *Knee.*, vol. 10, no. 3, pp. 229-236.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12893144
- 149) Kovar, P. A., Allegrante, J. P., MacKenzie, C. R., Peterson, M. G., Gutin, B., & Charlson, M. E. 1992, "Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial", *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, no. 7, pp. 529-534.
- 150) Kozanoglu, E., Basaran, S., Guzel, R., & Guler-Uysal, F. 2003, "Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis", *Swiss medical weekly : official journal of the Swiss Society of Infectious Diseases, the Swiss Society of Internal Medicine, the Swiss Society of Pneumology*, vol. 133, no. 23-24, pp. 333-338.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12923684
- 151) Kreder, H. J., Grosso, P., Williams, J. I., Jaglal, S., Axcell, T., Wal, E. K., & Stephen, D. J. 2003, "Provider volume and other predictors of outcome after total knee arthroplasty: a population study in Ontario", *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, vol. 46, no. 1, pp. 15-22.
- 152) Krüger, H. 1997, "Einsatz isokinetischer Systeme bei Gonarthrosen während stationärer Rehabilitation", *Präv Rehab*, vol. 9, pp. 161-165.
- 153) Kuptniratsaikul, V., Tosayanonda, O., Nilganuwong, S., & Thamalikitkul, V. 2002, "The efficacy of a muscle exercise program to improve functional performance of the knee in patients with osteoarthritis", *J Med Assoc Thai.*, vol. 85, no. 1, pp. 33-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12075718
- 153b Kwon Y. D , Pittler M. H., & Ernst E. 2006, "Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis", *Rheumatology (Oxford)*. vol. 45, no. 11, pp. 1331-1337.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16936326

- 154) Langman, M. J., Weil, J., Wainwright, P., Lawson, D. H., Rawlins, M. D., Logan, R. F., Murphy, M., Vessey, M. P., & Colin-Jones, D. G. 1994, "Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Lancet*, vol. 343, no. 8905, pp. 1075-1078.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7909103
- 155) Laskin, R. S. & van, S. M. 1999, "Total knee replacement for patients with patellofemoral arthritis", *Clin Orthop Relat Res* no. 367, pp. 89-95.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10546602
- 156) Lau, E. C., Cooper, C., Lam, D., Chan, V. N., Tsang, K. K., & Sham, A. 2000, "Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: obesity, joint injury, and occupational activities", *Am J Epidemiol.*, vol. 152, no. 9, pp. 855-862.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11085397
- 157) Laufer, Y., Zilberman, R., Porat, R., & Nahir, A. M. 2005, "Effect of pulsed short-wave diathermy on pain and function of subjects with osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled double-blind clinical trial", *Clinical rehabilitation*, vol. 19, no. 3, pp. 255-263.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15859526
- 157b Lavernia, C. J., Guzman, J. F., & Gachupin-Garcia, A. 1997, "Cost effectiveness and quality of life in knee arthroplasty", *Clin Orthop Relat Res*, no. 345, pp.:134-139.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9418630
- 158) Lee, C., Straus, W. L., Balshaw, R., Barlas, S., Vogel, S., & Schnitzer, T. J. 2004, "A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 51, no. 5, pp. 746-754.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15478167
- 159) Lequesne, M. G. & Maheu, E. 2003, "Clinical and radiological evaluation of hip, knee and hand osteoarthritis", *Aging Clinical and Experimental Research*, vol. 15, no. 5, pp. 380-390.
- 159b Liang, M. H., Cullen, K. E., Larson, M. G., Thompson, M. S., Schwartz, J. A., Fossel, A. H., Roberts, W. N., & Sledge, C. B. 1986, "Cost-effectiveness of total joint arthroplasty in osteoarthritis", *Arthritis Rheum*, vol. 29, no. 8, pp. 937-943.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15478167
- 159c Liaropoulos L., Spinthouri M., Ignatiades T., Ifandi G., Katostasas F., & Diamantopoulos E. 1998, "Economic evaluation of nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis in Greece", *Pharma-*

coeconomics, vol. 14, no. 5, pp.575-588.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10344919

- 160) Lidgren, L., Knutson, K., & Robertsson, O. 2005, *Svenska Knäplastikergistret: Årsrapport 2005*.
http://www.knee.nko.se/online/uploadedFiles/95_SKAR2005_Sv.pdf
- 161) Lim, B. W. 2002, "A comparative study of open and closed kinetic chain exercise regimes in patients with knee osteoarthritis", *Physiotherapy Singapore*, vol. 5, pp. 34-40.
- 162) Lin, J., Zhang, W., Jones, A., & Doherty, M. 2004, "Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials", *BMJ*, vol. 329, no. 7461, p. 324.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15286056
- 163) Lingard, E. A., Katz, J. N., Wright, E. A., & Sledge, C. B. 2004, "Predicting the outcome of total knee arthroplasty", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 86-A, no. 10, pp. 2179-2186.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15466726
- 164) Lohmander, L. S., Dalen, N., Englund, G., Hamalainen, M., Jensen, E. M., Karlsson, K., Odensten, M., Ryd, L., Sernbo, I., Suomalainen, O., & Tegnander, A. 1996, "Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 55, no. 7, pp. 424-431.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8774159
- 165) Lotke, P. A., Lefkoe, R. T., & Ecker, M. L. 1981, "Late results following medial meniscectomy in an older population", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 63, no. 1, pp. 115-119.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6893837
- 166) Lund, B., Andersen, R. B., Fossgreen, J., Holm, P., Jensen, E. M., Kirchheiner, B., Kryger, J., & Pichard, J. 1987, "A long-term randomised trial on tenoxicam and piroxicam in osteoarthritis of the hip or knee: a 24-month interim report focusing on the 12-24 month interval", *Eur.J.Rheumatol.Inflamm.*, vol. 9, no. 2, pp. 58-67.
- 167) Lund, B., Distel, M., & Bluhmki, E. 1998, "A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee", *Scandinavian journal of rheumatology*, vol. 27, no. 1, pp. 32-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9506875&dopt=AbstractPlus

- 168) Madsbad, S. & Richelsen, B. 2006, "Vægttabsbehandling af den adipøse type 2-diabetes patient", *Ugeskrift for læger*, vol. 168, no. 2, pp. 175-179.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16403345
- 168b Maetzel A., Krahn M., & Naglie G. 2003, "The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.*, vol. 49, no. 3, pp. 283-292.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12794781
- 169) Maillefert, J. F., Hudry, C., Baron, G., Kieffert, P., Bourgeois, P., Lechevalier, D., Coutaux, A., & Dougados, M. 2001, "Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study", *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 9, no. 8, pp. 738-745.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11795993
- 170) Malonne, H., Coffiner, M., Sonet, B., Sereno, A., & Vanderbist, F. 2004, "Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study", *Clin Ther.*, vol. 26, no. 11, pp. 1774-1782.
- 171) Mamdani, M., Juurlink, D. N., Lee, D. S., Rochon, P. A., Kopp, A., Naglie, G., Austin, P. C., Laupacis, A., & Stukel, T. A. 2004, "Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study", *Lancet*, vol. 363, no. 9423, pp. 1751-1756.
- 172) Mancuso, C. A., Sculco, T. P., Wickiewicz, T. L., Jones, E. C., Robbins, L., Warren, R. F., & Williams-Russo, P. 2001, "Patients' expectations of knee surgery", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 83-A, no. 7, pp. 1005-1012.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11451969
- 173) Manek, N. J., Hart, D., Spector, T. D., & MacGregor, A. J. 2003, "The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, no. 4, pp. 1024-1029.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12687544
- 174) Mangione, K. K., Axen, K., & Haas, F. 1996, "Mechanical unweighting effects on treadmill exercise and pain in elderly people with osteoarthritis of the knee", *Phys.Ther*, vol. 76, no. 4, pp. 387-394.
- 175) Mangione, K. K., McCully, K., Gloviak, A., Lefebvre, I., Hofmann, M., & Craik, R. 1999, "The effects of high-intensity and low-intensity cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis", *The journals of gerontology.Series A, Biological sciences and medical sciences*, vol. 54, no. 4, p. M184-M190.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10219009

- 176) Manninen, P., Riihimaki, H., Heliövaara, M., & Suomalainen, O. 2004, "Weight changes and the risk of knee osteoarthritis requiring arthroplasty", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 63, no. 11, pp. 1434-1437.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15479892
- 176b March, L., Cross, M., Tribe, K., Lapsley, H., Courtenay, B., Brooks, P. 2002, "Cost of joint replacement surgery for osteoarthritis: the patients' perspective", *J Rheumatol*, vol. 29, no. 5, pp. 1006-1014.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12022316
- 177) Marks, R. & Allegrante, J. P. 2005, "Chronic osteoarthritis and adherence to exercise: a review of the literature", *J Aging Phys.Act.*, vol. 13, no. 4, pp. 434-460.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16301755
- 177b Marshall J. K., Pellissier J. M., Attard C. L., Kong S. X., & Maren-tette M. A. 2003, "Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAIDs in osteoarthritis: Ontario Ministry of Health perspective", *Pharmacoeconomics*, vol.19, no. 10, pp. 1039-1049.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11735672
- 178) Matsusue, Y. & Thomson, N. L. 1996, "Arthroscopic partial medial menis-ectomy in patients over 40 years old: a 5- to 11-year follow-up study", *Ar-throscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publica-tion of the Arthroscopy Association of North America and the International Ar-throscopy Association*, vol. 12, no. 1, pp. 39-44.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8838727
- 179) Matzen, P. 2004, "Evidensbaseret medicin," in *Medicinsk kompendium*, 15 edn, I. Lorenzen, G. Bendixen, & N. E. Hansen, eds., Nyt Nordisk Forlag, Kø-benhavn.
- 180) Maurer, B. T., Stern, A. G., Kinossian, B., Cook, K. D., & Schumacher, H. R., Jr. 1999, "Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention", *Arch Phys.Med Rehabil.*, vol. 80, no. 10, pp. 1293-1299.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10527090
- 181) Mazzuca, S. A., Brandt, K. D., Katz, B. P., Chambers, M., Byrd, D., & Hanna, M. 1997, "Effects of self-care education on the health status of inner-city patients with osteoarthritis of the knee", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 40, no. 8, pp. 1466-1474.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9259427

- 182) Mazzuca, S. A., Brandt, K. D., Katz, B. P., Hanna, M. P., & Melfi, C. A. 1999, "Reduced utilization and cost of primary care clinic visits resulting from self-care education for patients with osteoarthritis of the knee", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 42, no. 6, pp. 1267-1273.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10366121
- 183) Mazzuca, S. A., Page, M. C., Meldrum, R. D., Brandt, K. D., & Petty-Saphon, S. 2004, "Pilot study of the effects of a heat-retaining knee sleeve on joint pain, stiffness, and function in patients with knee osteoarthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 51, no. 5, pp. 716-721.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15478166
- 183b McCabe C. J., Akehurst R. L., Kirsch J., Whitfield M., Backhouse M., Woolf A. D., Scott D. L., Emery P., & Haslock I. "Choice of NSAID and management strategy in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The impact on costs and outcomes in the UK", *Pharmacoeconomics*, vol. 14, no. 2, pp. 191-199.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10186459
- 184) McCarthy, C. J., Mills, P. M., Pullen, R., Roberts, C., Silman, A., & Oldham, J. A. 2004, "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.(Oxford)*, vol. 43, no. 7, pp. 880-886.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15113993
- 185) McDonald, S., Hetrick, S., & Green, S. 2004, "Pre-operative education for hip or knee replacement", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 1, p. CD003526.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14974019
- 186) McGinley, B. J., Cushner, F. D., & Scott, W. N. 1999, "Debridement arthroscopy. 10-year followup", *Clin.Orthop Relat Res.* no. 367, pp. 190-194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10546614
- 187) Meding, J. B., Ritter, M. A., Faris, P. M., Keating, E. M., & Harris, W. 2001, "Does the preoperative radiographic degree of osteoarthritis correlate to results in primary total knee arthroplasty?", *The Journal of arthroplasty*, vol. 16, no. 1, pp. 13-16.
- 188) Meenen, N. M. & Rischke, B. 2003, "Autogenous osteochondral transplantation (AOT) for cartilaginous defects of the femoral condyle", *Operative Orthopadie und Traumatologie*, vol. 15, no. 1, pp. 38-56.
- 189) Messier, S. P., Loeser, R. F., Miller, G. D., Morgan, T. M., Rejeski, W. J., Sevick, M. A., Ettinger, W. H., Jr., Pahor, M., & Williamson, J. D. 2004, "Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, no. 5, pp. 1501-1510.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15146420

- 190) Messier, S. P., Loeser, R. F., Mitchell, M. N., Valle, G., Morgan, T. P., Rejeski, W. J., & Ettinger, W. H. 2000, "Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study", *J Am Geriatr Soc.*, vol. 48, no. 9, pp. 1062-1072.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10983905
- 191) Messier, S. P., Royer, T. D., Craven, T. E., O'Toole, M. L., Burns, R., & Ettinger, W. H., Jr. 2000, "Long-term exercise and its effect on balance in older, osteoarthritic adults: results from the Fitness, Arthritis, and Seniors Trial (FAST)", *J Am Geriatr Soc.*, vol. 48, no. 2, pp. 131-138.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10682941
- 192) Minas, T. 2001, "Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee", *Clin.Orthop Relat Res.* no. 391 Suppl, p. S349-S361.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11603718
- 193) Moffet, H., Collet, J. P., Shapiro, S. H., Paradis, G., Marquis, F., & Roy, L. 2004, "Effectiveness of intensive rehabilitation on functional ability and quality of life after first total knee arthroplasty: A single-blind randomized controlled trial", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 85, no. 4, pp. 546-556.
- 194) Mont, M. A., Haas, S., Mullick, T., & Hungerford, D. S. 2002, "Total knee arthroplasty for patellofemoral arthritis", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 84-A, no. 11, pp. 1977-1981.
- 195) Mont, M. A., Mayerson, J. A., Krackow, K. A., & Hungerford, D. S. 1998, "Total knee arthroplasty in patients receiving Workers' Compensation", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 80, no. 9, pp. 1285-1290.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9759812
- 195b Moore A., Phillips C., Hunsche E., Pellissier J., & Crespi S. 2004, "Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK", *Pharmacoeconomics*, vol. 22, no. 10, pp. 643-660.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15244490
- 196) Moore, R. A., Tramer, M. R., Carroll, D., Wiffen, P. J., & McQuay, H. J. 1998, "Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs", *BMJ*, vol. 316, no. 7128, pp. 333-338.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9487165
- 197) Moseley, J. B., O'Malley, K., Petersen, N. J., Menke, T. J., Brody, B. A., Kuykendall, D. H., Hollingsworth, J. C., Ashton, C. M., & Wray, N. P. 2002,

- "A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee", *The New England journal of medicine*, vol. 347, no. 2, pp. 81-88.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12110735
- 198) Murphy, J. M., Fink, D. J., Hunziker, E. B., & Barry, F. P. 2003, "Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, no. 12, pp. 3464-3474.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14673997
- 199) National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2001, *Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors* Technology Appraisal Guidance No 27. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA027>
- 200) Neustadt, D., Caldwell, J., Bell, M., Wade, J., & Gimbel, J. 2005, "Clinical effects of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan (Orthovisc) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial", *J.Rheumatol.*, vol. 32, no. 10, pp. 1928-1936.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16206349
- 201) Ng, M. M., Leung, M. C., & Poon, D. M. 2003, "The effects of electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with painful osteoarthritic knees: a randomized controlled trial with follow-up evaluation", *J.Altern.Complement Med.*, vol. 9, no. 5, pp. 641-649.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14629842
- 202) Nussmeier, N. A., Whelton, A. A., Brown, M. T., Langford, R. M., Hoelt, A., Parlow, J. L., Boyce, S. W., & Verburg, K. M. 2005, "Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery", *The New England journal of medicine*, vol. 352, no. 11, pp. 1081-1091.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15713945
- 203) O'Reilly, S. C., Muir, K. R., & Doherty, M. 1999, "Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 58, no. 1, pp. 15-19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10343535
- 204) Ofman, J. J., MacLean, C. H., Straus, W. L., Morton, S. C., Berger, M. L., Roth, E. A., & Shekelle, P. 2002, "A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs", *J.Rheumatol.*, vol. 29, no. 4, pp. 804-812.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11950025
- 205) Oliveria, S. A., Felson, D. T., Cirillo, P. A., Reed, J. I., & Walker, A. M. 1999, "Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee", *Epidemiology*, vol. 10, no. 2, pp. 161-166.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10069252

- 206) Osiri, M., Welch, V., Brosseau, L., Shea, B., McGowan, J., Tugwell, P., & Wells, G. 2000, "Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 4, p. CD002823.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11034768
- 206b Paakkari H. 1994, "Epidemiological and financial aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory analgesics", *Pharmacol Toxicol*, vol. 75, Suppl 2, pp. 56-59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7816784
- 207) Pajareya, K., Chadchavalpanichaya, N., & Timdang, S. 2003, "Effectiveness of an elastic knee sleeve for patients with knee osteoarthritis: A randomized single-blinded controlled trial", *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 86, no. 6, pp. 535-542.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12924802&dopt=Citation
- 208) Parent, E. & Moffet, H. 2003, "Preoperative predictors of locomotor ability two months after total knee arthroplasty for severe osteoarthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 49, no. 1, pp. 36-50.
- 209) Parvizi, J., Stuart, M. J., Pagnano, M. W., & Hanssen, A. D. 2001, "Total knee arthroplasty in patients with isolated patellofemoral arthritis", *Clin Orthop Relat Res* no. 392, pp. 147-152.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11716376
- 209b Patrick D. L., Ramsey S. D., Spencer A. C., Kinne S., Belza B., & Topolski T. D. 2001, "Economic evaluation of aquatic exercise for persons with osteoarthritis", vol. 39, no. 5, pp. 413-424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11317090
- 210) Pearse, E. O. & Craig, D. M. 2003, "Partial meniscectomy in the presence of severe osteoarthritis does not hasten the symptomatic progression of osteoarthritis", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 19, no. 9, pp. 963-968.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14608315
- 211) Péloquin, L. 1999, "Effects of a Cross-training Exercise Program in Persons with Osteoarthritis of the Knee. A Randomized Controlled Trial.", *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 5, pp. 126-136.
- 212) Penninx, B. W., Abbas, H., Ambrosius, W., Nicklas, B. J., Davis, C., Messier, S. P., & Pahor, M. 2004, "Inflammatory markers and physical function

- among older adults with knee osteoarthritis", *J.Rheumatol.*, vol. 31, no. 10, pp. 2027-2031.
- 212b Peris F., Martínez E., Badia X., & Brosa M. 2001, "Iatrogenic cost factors incorporating mild and moderate adverse events in the economic comparison of aceclofenac and other NSAIDs", *Pharmacoeconomics*, vol. 19, no. 7, pp. 779-790.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11548913
- 213) Peterson, M. G., Kovar-Toledano, P. A., Otis, J. C., Allegrante, J. P., MacKenzie, C. R., Gutin, B., & Kroll, M. A. 1993, "Effect of a walking program on gait characteristics in patients with osteoarthritis", *Arthritis Care Res*, vol. 6, pp. 11-16.
- 214) Petrella, R. J. & Bartha, C. 2000, "Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial", *J Rheumatol*, vol. 27, no. 9, pp. 2215-2221.
- 215) Pham, T., Maillefert, J. F., Hudry, C., Kieffert, P., Bourgeois, P., Lechevalier, D., & Dougados, M. 2004, "Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis. A two-year prospective randomized controlled study", *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 12, no. 1, pp. 46-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14697682
- 216) Pham, T., van der, H. D., Altman, R. D., Anderson, J. J., Bellamy, N., Hochberg, M., Simon, L., Strand, V., Woodworth, T., & Dougados, M. 2004, "OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited", *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 12, no. 5, pp. 389-399.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15094138
- 217) Pipitone, N. & Scott, D. L. 2001, "Magnetic pulse treatment for knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 17, no. 3, pp. 190-196.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11900312
- 218) Plosker, G. L., Wagstaff, A. J., Brandt, K. D., Calin, A., Daymond, T. J., Ishioka, T., Maccagno, A., Roth, S. H., Shimmei, M., Sinigaglia, L., Van den Berg, W. B., & Wollheim, F. A. 1995, "Tiaprofenic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and use in the management of rheumatic diseases", *Drugs*, vol. 50, no. 6, pp. 1050-1075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8612471&dopt=Citation
- 219) Quilty, B., Tucker, M., Campbell, R., & Dieppe, P. 2003, "Physiotherapy, including quadriceps exercises and patellar taping, for knee osteoarthritis with

- predominant patello-femoral joint involvement: randomized controlled trial", *J.Rheumatol.*, vol. 30, no. 6, pp. 1311-1317.
- 220) Quirk, A. S., Newman, R. J., & Newman, K. J. 1985, "An Evaluation of Interferential Therapy, Shortwave Diathermy and Exercise in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee", *Physiotherapy*, vol. 71, pp. 55-57.
- 221) Rahme, E., Pettitt, D., & Lelorier, J. 2002, "Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in an elderly population", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 11, pp. 3046-3054.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12428249
- 222) Rand, J. A., Trousdale, R. T., Ilstrup, D. M., & Harmsen, W. S. 2003, "Factors affecting the durability of primary total knee prostheses", *Journal of Bone and Joint Surgery Series A*, vol. 85, no. 2, pp. 259-265.
<http://www.ejbs.org/cgi/content/abstract/85/2/259>
- 223) Ravaut, P., Giraudeau, B., Logeart, I., Larguier, J. S., Rolland, D., Treves, R., Euller-Ziegler, L., Bannwarth, B., & Dougados, M. 2004, "Management of osteoarthritis (OA) with an unsupervised home based exercise programme and/or patient administered assessment tools. A cluster randomised controlled trial with a 2x2 factorial design", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 63, no. 6, pp. 703-708.
- 224) Reijman, M., Bierma-Zeinstra, S. M., Pols, H. A., Koes, B. W., Stricker, B. H., & Hazes, J. M. 2005, "Is there an association between the use of different types of nonsteroidal antiinflammatory drugs and radiologic progression of osteoarthritis? The Rotterdam Study", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 52, no. 10, pp. 3137-3142.
- 225) Rejeski, W. J., Focht, B. C., Messier, S. P., Morgan, T., Pahor, M., & Penninx, B. 2002, "Obese, older adults with knee osteoarthritis: weight loss, exercise, and quality of life", *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, vol. 21, no. 5, pp. 419-426.
- 226) Rene, J., Weinberger, M., Mazzuca, S. A., Brandt, K. D., & Katz, B. P. 1992, "Reduction of joint pain in patients with knee osteoarthritis who have received monthly telephone calls from lay personnel and whose medical treatment regimens have remained stable", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 35, no. 5, pp. 511-515.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1575787
- 226b Richardson G., Hawkins N., McCarthy C. J., Mills P. M., Pullen R., Roberts C., Silman A., Oldham J. A. 2006, "Cost-effectiveness of a supplementary class-based exercise program in the treatment of knee osteoarthritis", *Int J Technol Assess Health Care*; vol. 22, no. 1, p. 84-89.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16673684

- 227) Rijk, P. C. 2004, "Meniscal allograft transplantation--part I: background, results, graft selection and preservation, and surgical considerations", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 20, no. 7, pp. 728-743.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15346115
- 228) Ritter, M. A., Albohm, M. J., Keating, E. M., Faris, P. M., & Meding, J. B. 1995, "Comparative outcomes of total joint arthroplasty", *The Journal of arthroplasty*, vol. 10, no. 6, pp. 737-741.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8749754
- 229) Robertsson, O., Dunbar, M., Pehrsson, T., Knutson, K., & Lidgren, L. 2000, "Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden", *Acta Orthop Scand.*, vol. 71, no. 3, pp. 262-267.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10919297
- 230) Roddy, E., Zhang, W., & Doherty, M. 2005, "Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 4, pp. 544-548.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15769914
- 231) Roddy, E., Zhang, W., Doherty, M., Arden, N. K., Barlow, J., Birrell, F., Carr, A., Chakravarty, K., Dickson, J., Hay, E., Hosie, G., Hurley, M., Jordan, K. M., McCarthy, C., McMurdo, M., Mockett, S., O'Reilly, S., Peat, G., Pendleton, A., & Richards, S. 2005, "Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee--the MOVE consensus", *Rheumatology (Oxford, England)*, vol. 44, no. 1, pp. 67-73.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15353613
- 232) Rodeo, S. A. 2001, "Meniscal allografts--where do we stand?", *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 29, no. 2, pp. 246-261.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11292055
- 233) Rogind, H., Bibow-Nielsen, B., Jensen, B., Moller, H. C., Frimodt-Moller, H., & Bliddal, H. 1998, "The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 79, no. 11, pp. 1421-1427.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9821904
- 234) Rostom, A., Dube, C., Wells, G., Tugwell, P., Welch, V., Jolicoeur, E., & McGowan, J. 2002, "Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 4, p. CD002296.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12519573

- 235) Ryu, R. K., Dunbar, V. W., & Morse, G. G. 2002, "Meniscal allograft replacement: a 1-year to 6-year experience", *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, vol. 18, no. 9, pp. 989-994.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12426542
- 236) Saleh, K., Nelson, C., Kassim, R., Yoon, P., & Haas, S. 2004, "Total knee arthroplasty in patients on workers' compensation: a matched cohort study with an average follow-up of 4.5 years", *The Journal of arthroplasty*, vol. 19, no. 3, pp. 310-312.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15067642
- 237) Salmon, P., Hall, G. M., Peerbhoy, D., Shenkin, A., & Parker, C. 2001, "Recovery from hip and knee arthroplasty: Patients' perspective on pain, function, quality of life, and well-being up to 6 months postoperatively", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 82, no. 3, pp. 360-366.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11245759
- 238) Sandmark, H., Hogstedt, C., Lewold, S., & Vingard, E. 1999, "Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 58, no. 3, pp. 151-155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10364912
- 239) Sangdee, C., Teekachunhatean, S., Sananpanich, K., Sugandhavesa, N., Chiewchantanakit, S., Pojchamarnwiputh, S., & Jayasvasti, S. 2002, "Electroacupuncture versus Diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial", *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/2/3/>
- 240) Scharf, H. P., Mansmann, U., Streitberger, K., Witte, S., Kramer, J., Maier, C., Trampisch, H. J., & Victor, N. 2006, "Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial", *Annals of Internal Medicine*, vol. 145, no. 1, pp. 12-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16818924
- 241) Schnitzer, T. J., Kamin, M., & Olson, W. H. 1999, "Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 42, no. 7, pp. 1370-1377.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10403264

- 242) Schroder, H. M., Berthelsen, A., Hassani, G., Hansen, E. B., & Solgaard, S. 2001, "Cementless porous-coated total knee arthroplasty: 10-year results in a consecutive series", *The Journal of arthroplasty*, vol. 16, no. 5, pp. 559-567.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11503114
- 243) Schurman, D. J., Matityahu, A., Goodman, S. B., Maloney, W., Woolson, S., Shi, H., & Bloch, D. A. 1998, "Prediction of postoperative knee flexion in Insall-Burstein II total knee arthroplasty", *Clinical orthopaedics and related research* no. 353, pp. 175-184.
- 244) Scott, D., Smith, C., Lohmander, S., & Chard, J. 2003, "Osteoarthritis", *Clin.Evid.* no. 10, pp. 1402-1430.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15555154
- 245) Scott, D. L., Berry, H., Capell, H., Coppock, J., Daymond, T., Doyle, D. V., Fernandes, L., Hazleman, B., Hunter, J., Huskisson, E. C., Jawad, A., Jubb, R., Kennedy, T., McGill, P., Nichol, F., Palit, J., Webley, M., Woolf, A., & Wotjulewski, J. 2000, "The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis of the knee: A randomized placebo-controlled trial", *Rheumatology*, vol. 39, no. 10, pp. 1095-1101.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/39/10/1095>
- 245b Sevick M. A., Bradham D. D., Muender M., Chen G.J., Enarson C., Dailey M., & Ettinger W. H. Jr. 2000, "Cost-effectiveness of aerobic and resistance exercise in seniors with knee osteoarthritis", *Med Sci Sports Exerc.*, vol. 32, no. 9, pp. 1534-1540.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10994901
- 245c Segal, L., Day, S. E., Chapman, A. B., Osborne, R. H. 2004, "Can we reduce disease burden from osteoarthritis?", *Med J Aust*, vol. 180, no. 5 Suppl, pp. S11-17.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14984357
- 246) Sharma, L., Dunlop, D. D., Cahue, S., Song, J., & Hayes, K. W. 2003, "Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malaligned and lax knees", *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, no. 8, pp. 613-619.
- 247) Sharma, L., Song, J., Felson, D. T., Cahue, S., Shamiyeh, E., & Dunlop, D. D. 2001, "The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 286, no. 2, pp. 188-195.
- 248) Shasha, N., Aubin, P. P., Cheah, H. K., Davis, A. M., Agnidis, Z., & Gross, A. E. 2002, "Long-term clinical experience with fresh osteochondral allografts for articular knee defects in high demand patients", *Cell Tissue Bank.*, vol. 3, no. 3, pp. 175-182.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15256879

- 249) Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., Makuch, R., Eisen, G., Agrawal, N. M., Stenson, W. F., Burr, A. M., Zhao, W. W., Kent, J. D., Lefkowitz, J. B., Verburg, K. M., & Geis, G. S. 2000, "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 284, no. 10, pp. 1247-1255.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10979111
- 250) Smith, A. M., Peckett, W. R., Butler-Manuel, P. A., Venu, K. M., & D'Arcy, J. C. 2002, "Treatment of patello-femoral arthritis using the Lubinus patello-femoral arthroplasty: a retrospective review", *Knee.*, vol. 9, no. 1, pp. 27-30.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11830378
- 251) Solomon, S. D., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., Wittes, J., Fowler, R., Finn, P., Anderson, W. F., Zuber, A., Hawk, E., & Bertagnolli, M. 2005, "Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention", *The New England journal of medicine*, vol. 352, no. 11, pp. 1071-1080.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15713944
- 252) Spector, T. D., Hart, D. J., & Doyle, D. V. 1994, "Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 53, no. 9, pp. 565-568.
- 253) Spicer, D. D., Pomeroy, D. L., Badenhausen, W. E., Schaper, L. A., Jr., Curry, J. I., Suthers, K. E., & Smith, M. W. 2001, "Body mass index as a predictor of outcome in total knee replacement", *International orthopaedics*, vol. 25, no. 4, pp. 246-249.
- 253b Spiegel B. M., Targownik L., Dulai G. S., & Gralnek I. M. 2003, "The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis", *Ann Intern Med.*, vol. 138, no. 10, pp. 795-806.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12755551
- 254) Stelian, J., Gil, I., Habot, B., Rosenthal, M., Abramovici, I., Kutok, N., & Khahil, A. 1992, "Improvement of pain and disability in elderly patients with degenerative osteoarthritis of the knee treated with narrow-band light therapy", *J Am.Geriatr.Soc.*, vol. 40, no. 1, pp. 23-26.
- 255) Strand, V., Conaghan, P. G., Lohmander, L. S., Koutsoukos, A. D., Hurley, F. L., Bird, H., Brooks, P., Day, R., Puhl, W., & Band, P. A. 2006, "An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee", *Osteoarthritis.Cartilage.*

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16626978

- 256) Sturmer, T., Gunther, K. P., & Brenner, H. 2000, "Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study", *J Clin Epidemiol.*, vol. 53, no. 3, pp. 307-313.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10760642
- 257) Sullivan, T., Allegrante, J. P., Peterson, M. G., Kovar, P. A., & MacKenzie, C. R. 1998, "One-year followup of patients with osteoarthritis of the knee who participated in a program of supervised fitness walking and supportive patient education", *Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, vol. 11, no. 4, pp. 228-233.
- 258) Sundhedsstyrelsen. Guide til LÆR AT LEVE MED KRONISK SYGDOM. 2005. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
http://www.sst.dk/publ/publ2005/cff/guide_krsygd/guide_87767652017_nov05.pdf
- 259) Superio-Cabuslay, E., Ward, M. M., & Lorig, K. R. 1996, "Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment", *Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, vol. 9, no. 4, pp. 292-301.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8997918
- 259b Svarvar P., & Aly A. 2000, "Use of the ACCES model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway", *Rheumatology (Oxford)*, vol. 39, Suppl 2, pp. 43-50.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11276802
- 260) Talbot, L. A., Gaines, J. M., Huynh, T. N., & Metter, E. J. 2003, "A home-based pedometer-driven walking program to increase physical activity in older adults with osteoarthritis of the knee: a preliminary study", *J Am Geriatr Soc.*, vol. 51, no. 3, pp. 387-392.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12588583
- 261) Talbot, L. A., Gaines, J. M., Huynh, T. N., & Metter, E. J. 2003, "A home-based pedometer-driven walking program to increase physical activity in older adults with osteoarthritis of the knee: a preliminary study", *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 51, no. 3, pp. 387-392.
- 262) Tascioglu, F., Armagan, O., Tabak, Y., Corapci, I., & Oner, C. 2004, "Low power laser treatment in patients with knee osteoarthritis", *Swiss. Med. Wkly.*, vol. 134, no. 17-18, pp. 254-258.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15243853

- 263) Thomas, K. S., Muir, K. R., Doherty, M., Jones, A. C., O'Reilly, S. C., & Bassey, E. J. 2002, "Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial", *BMJ*, vol. 325, no. 7367, p. 752.
- 263b Thomas K. S., Miller P., Doherty M., Muir K. R., Jones A. C., & O'Reilly S. C. 2005, "Cost effectiveness of a two-year home exercise program for the treatment of knee pain", *Arthritis Rheum.*, vol 53, no. 3, pp. 388-394.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15934131
- 264) Toda, Y. & Segal, N. 2002, "Usefulness of an insole with subtalar strapping for analgesia in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 47, no. 5, pp. 468-473.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12382293
- 265) Toda, Y., Segal, N., Kato, A., Yamamoto, S., & Irie, M. 2001, "Effect of a novel insole on the subtalar joint of patients with medial compartment osteoarthritis of the knee", *J.Rheumatol.*, vol. 28, no. 12, pp. 2705-2710.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11764221
- 266) Toda, Y. & Tsukimura, N. 2004, "A six-month followup of a randomized trial comparing the efficacy of a lateral-wedge insole with subtalar strapping and an in-shoe lateral-wedge insole in patients with varus deformity osteoarthritis of the knee", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, no. 10, pp. 3129-3136.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15476225
- 267) Toda, Y. & Tsukimura, N. 2006, "A 2-year follow-up of a study to compare the efficacy of lateral wedged insoles with subtalar strapping and in-shoe lateral wedged insoles in patients with varus deformity osteoarthritis of the knee", *Osteoarthritis. Cartilage.*, vol. 14, no. 3, pp. 231-237.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16271485
- 268) Topp, R., Woolley, S., Hornyak, J., III, Khuder, S., & Kahaleh, B. 2002, "The effect of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee", *Arch Phys.Med Rehabil.*, vol. 83, no. 9, pp. 1187-1195.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12235596
- 268b Torrance, G. W., Raynauld, J. P., Walker, V., Goldsmith, C. H., Bellamy, N., Band, P. A., Schultz, M., & Tugwell, P.; Canadian Knee OA Study Group. 2002, "A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results", *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 10, no. 7, pp. 518-527.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12127831

- 269) Towheed, T. E. & Hochberg, M. C. 1997, "A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology", *Seminars in arthritis and rheumatism*, vol. 26, no. 5, pp. 755-770.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=retrieve&db=PubMed&list_uids=9144851&dopt=medline
- 270) Towheed, T. E., Maxwell, L., Anastassiades, T. P., Shea, B., Houpt, J., Robinson, V., Hochberg, M. C., & Wells, G. 2005, "Glucosamine therapy for treating osteoarthritis", *Cochrane Database Syst.Rev* no. 2, p. CD002946.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15846645
- 271) Towheed, T. E., Maxwell, L., Judd, M. G., Catton, M., Hochberg, M. C., & Wells, G. 2006, "Acetaminophen for osteoarthritis", *Cochrane Database Syst.Rev* no. 1, p. CD004257.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16437479
- 272) Trnavsky, K., Fischer, M., Vogtle-Junkert, U., & Schreyger, F. 2004, "Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study", *The Journal of rheumatology*, vol. 31, no. 3, pp. 565-572.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14994406
- 273) Trock, D. H., Bollet, A. J., & Markoll, R. 1994, "The effect of pulsed electromagnetic fields in the treatment of osteoarthritis of the knee and cervical spine. Report of randomized, double blind, placebo controlled trials", *J.Rheumatol.*, vol. 21, no. 10, pp. 1903-1911.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7837158
- 274) Tucker, W. E. 1969, "Treatment of osteoarthritis by manual therapy", *Br.J.Clin.Pract.*, vol. 23, no. 1, pp. 3-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5763547
- 275) Tugwell, P. S., Wells, G. A., & Shainhouse, J. Z. 2004, "Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid(R)) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial", *The Journal of rheumatology*, vol. 31, no. 10, pp. 2002-2012.
- 276) Tüzün, E. H. 2004, "Effectiveness of different physical therapy programmes in the treatment of knee osteoarthritis", *Pain Clinic*, vol. 16, no. 4, pp. 379-387.
- 277) Valtonen, E. J. & Alaranta, H. 1971, "Comparative clinical study of the effect of short-wave and long-wave diathermy on osteo-arthritis of the knee and hip", *Scand.J.Rehabil.Med.*, vol. 3, no. 3, pp. 109-112.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5156172

- 278) van Baar, M. E., Dekker, J., Oostendorp, R. A., Bijl, D., Voorn, T. B., Lemmens, J. A., & Bijlsma, J. W. 1998, "The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial", *J.Rheumatol.*, vol. 25, no. 12, pp. 2432-2439.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&opt=AbstractPlus&list_uids=9858441&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
- 278b van Dieten H. E., Korthals-de Bos I. B., van Tulder M. W., Lems W. F., Dijkmans B. A., & Boers M. 2000, "Systematic review of the cost effectiveness of prophylactic treatments in the prevention of gastropathy in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Ann Rheum Dis.*, vol. 59, no. 10, pp. 753-759.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11005773
- 279) van Gool, C. H., Penninx, B. W., Kempen, G. I., Rejeski, W. J., Miller, G. D., van Eijk, J. T., Pahor, M., & Messier, S. P. 2005, "Effects of exercise adherence on physical function among overweight older adults with knee osteoarthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 53, no. 1, pp. 24-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15696558
- 280) Vas, J., Mendez, C., Perea-Milla, E., Vega, E., Panadero, M. D., Leon, J. M., Borge, M. A., Gaspar, O., Sanchez-Rodriguez, F., Aguilar, I., & Jurado, R. 2004, "Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: Randomised controlled trial", *British medical journal*, vol. 329, no. 7476, pp. 1216-1219.
<http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/329/7476/1216>
- 281) Vazquez Vela Johnson, G., Worland, R. L., Keenan, J., & Norambuena, N. 2003, "Patient demographics as a predictor of the ten-year survival rate in primary total knee replacement", *Journal of Bone and Joint Surgery Series B*, vol. 85, no. 1, pp. 52-56.
- 282) Wai, E. K., Kreder, H. J., & Williams, J. I. 2002, "Arthroscopic debridement of the knee for osteoarthritis in patients fifty years of age or older: utilization and outcomes in the Province of Ontario", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 84-A, no. 1, pp. 17-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11792774
- 283) Wakitani, S., Imoto, K., Yamamoto, T., Saito, M., Murata, N., & Yoneda, M. 2002, "Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees", *Osteoarthritis.Cartilage.*, vol. 10, no. 3, pp. 199-206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11869080

- 284) Walker, J. S., Sheather-Reid, R. B., Carmody, J. J., Vial, J. H., & Day, R. O. 1997, "Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: support for the concept of "responders" and "nonresponders"", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 40, no. 11, pp. 1944-1954.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9365082
- 285) Wang, J. W. & Hsu, C. C. 2005, "Distal femoral varus osteotomy for osteoarthritis of the knee", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 87, no. 1, pp. 127-133.
- 286) Ward, D. E., Veys, E. M., Bowdler, J. M., & Roma, J. 1995, "Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis", *Clinical rheumatology*, vol. 14, no. 6, pp. 656-662.
<http://www.springerlink.com/content/p671437h14508148/>
- 287) Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A., & Vane, J. R. 1999, "Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, vol. 96, no. 13, pp. 7563-7568.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10377455
- 288) Watson, M. C., Brookes, S. T., Kirwan, J. R., & Faulkner, A. 2000, "Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee", *Cochrane Database Syst.Rev* no. 2, p. CD000142.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10796306
- 289) Weinberger, M., Tierney, W. M., Cowper, P. A., Katz, B. P., & Booher, P. A. 1993, "Cost-effectiveness of increased telephone contact for patients with osteoarthritis. A randomized, controlled trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 36, no. 2, pp. 243-246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7679273
- 290) Welch, V., Brosseau, L., Peterson, J., Shea, B., Tugwell, P., & Wells, G. 2001, "Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee", *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 3, p. CD003132.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11687038
- 291) Wendelboe, A. M., Hegmann, K. T., Biggs, J. J., Cox, C. M., Portmann, A. J., Gildea, J. H., Gren, L. H., & Lyon, J. L. 2003, "Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints", *Am J Prev.Med*, vol. 25, no. 4, pp. 290-295.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14580629
- 292) Whelton, A. 1999, "Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications", *Am.J.Med.*, vol. 106, no. 5B, pp. 13S-24S.

- 293) WHO 1992, *International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision*, 10 edn, World Health Organization, Geneva.
<http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm>
- 294) Wigler, I., Elkayam, O., Paran, D., & Yaron, M. 1995, "Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study", *Rheumatology international*, vol. 15, no. 2, pp. 65-68.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7481482
- 295) Williams, H. J., Ward, J. R., Egger, M. J., Neuner, R., Brooks, R. H., Clegg, D. O., Field, E. H., Skosey, J. L., Alarcon, G. S., Willkens, R. F., & . 1993, "Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 36, no. 9, pp. 1196-1206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8216413
- 295b Witt C., Brinkhaus B., Jena S., Linde K., Streng A., Wagenpfeil S., Hummelsberger J., Walther H. U., Melchart D., & Willich S. N. 2004, "Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial", *Lancet*; vol. 366, no. 9480, pp. 136-143.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16005336
- 295c Witt C. M., Jena S., Brinkhaus B., Liecker B., Wegscheider K., & Willich S. N. 2006, "Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 11, pp. 3485-3493.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17075849
- 296) Witvrouw, E., Victor, J., Bellemans, J., Rock, B., Van, L. R., Van Der, S. R., & Verdonk, R. 2002, "A correlation study of objective functionality and WOMAC in total knee arthroplasty", *Knee.Surg.Sports Traumatol Arthrosc.*, vol. 10, no. 6, pp. 347-351.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12444512
- 297) Wolfe, M. M., Lichtenstein, D. R., & Singh, G. 1999, "Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs", *The New England journal of medicine*, vol. 340, no. 24, pp. 1888-1899.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10369853
- 298) Wright, R. J., Sledge, C. B., Poss, R., Ewald, F. C., Walsh, M. E., & Lingard, E. A. 2004, "Patient-reported outcome and survivorship after Kinemax total knee arthroplasty", *Journal of Bone and Joint Surgery.American volume*, vol. 86-A, no. 11, pp. 2464-2470.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15523019

- 299) Wyatt, F. B., Milam, S., Manske, R. C., & Deere, R. 2001, "The effects of aquatic and traditional exercise programs on persons with knee osteoarthritis", *J Strength. Cond. Res.*, vol. 15, no. 3, pp. 337-340.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11710661
- 300) Yang, K. G. A., Saris, D. B. F., Dhert, W. J. A., & Verbout, A. J. 2004, "Osteoarthritis of the knee: Current treatment options and future directions", *Current Orthopaedics*, vol. 18, no. 4, pp. 311-320.
- 301) Yoshimura, N., Nishioka, S., Kinoshita, H., Hori, N., Nishioka, T., Ryujin, M., Mantani, Y., Miyake, M., Coggon, D., & Cooper, C. 2004, "Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women: heavy weight, previous joint injuries, and occupational activities", *J Rheumatol*, vol. 31, no. 1, pp. 157-162.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14705235&dopt=AbstractPlus
- 302) Yurtkuran, M. & Kocagil, T. 1999, "TENS, electroacupuncture and ice massage: comparison of treatment for osteoarthritis of the knee", *Am.J.Acupunct.*, vol. 27, no. 3-4, pp. 133-140.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10729968
- 303) Zabinski R. A., Burke T. A., Johnson J., Lavoie F., Fitzsimon C., Tretiak R., & Chancellor J. V. 2001, " An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada", *Pharmacoeconomics*, vol. 19, Suppl 1, pp. 49-58.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11280105
- 304) Zicat, B., Rorabeck, C. H., Bourne, R. B., Devane, P. A., & Nott, L. 1993, "Total knee arthroplasty in the octogenarian", *J Arthroplasty*, vol. 8, no. 4, pp. 395-400.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8409991