Risicofactoren voor het ontwikkelen van gonartrose en implicaties voor het beleid: een literatuuroverzicht

Schuermans Nika, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Jan Victor, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Stefan Heytens, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017-2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoud

Abstract 4

Introductie 6

1. Epidemiologie 6

2. Diagnose van gonartrose 6

3. Pathogenese van osteoartrose 7

Methoden 8

Resultaten 8

1. Risicofactoren voor gonartrose 8

1.1. Gewrichtsgebonden factoren 8

1.1.1 Malalignement 8

1.1.2 Peri-articulaire musculatuur 9

1.1.3 Voorgeschiedenis van trauma 11

1.1.4 Laxiteit 12

1.1.5 Iatrogeen 13

1.2 Persoonsgebonden factoren 14

1.2.1 Geslacht 14

1.2.2 Leeftijd 15

1.2.3 Gewicht (BMI) 16

1.2.4 Genetica 18

1.2.5 Etniciteit 19

1.2.6 Fysieke activiteit 19

1.2.7 Dieet/ Rookgedrag 20

2. Beleid 21

2.1 Conservatieve niet-farmacologische aanpak 21

2.1.1 Gewichtsreductie 21

2.1.2 Oefentherapie 22

2.1.3 Bracing en voetorthesen 23

2.2. Farmacologische aanpak 24

2.2.1 Voedingssupplementen 24

2.2.2 Perorale pijnstilling 25

2.2.3 Intra-articulaire corticosteroïden 26

2.2.4 Viscosupplementatie 26

2.3 Chirurgische aanpak 27

2.4.1 Arthroscopie 27
2.4.2 Arthroplastie 29
Discussie 30
Besluit 32
Appendix 33
Referenties 37

Abstract

Inleiding
Gonartrose is een zeer prevalente pathologie en gaat gepaard met een belangrijke daling van levenskwaliteit door pijn en verminderde functionaliteit. Door de stijgende levensverwachting en de groeiende obesitas problematiek zal de impact van gonartrose op de volksgezondheid alleen maar toenemen. Dit zal gepaard met een hoge maatschappelijke kost. Primair en secundair preventieve strategieën die enerzijds het proces van gewrichtsdegeneratie vertragen en anderzijds de subjectieve ziektelast verminderen lijken dus zeer relevant. Om vroege, preventieve interventies mogelijk te maken, is het essentieel om inzicht te krijgen in de etiopathogenese van osteoartrose en de (modifieerbare) risicofactoren voor het ontstaan van gonartrose. Op deze manier kan tevens de risicopopulatie geïdentificeerd worden. Nadien moet onderzocht worden of het beïnvloeden van deze risicofactoren een klinisch relevant effect heeft. Dit narratieve literatuuronderzoek geeft een overzicht van de risicofactoren voor het ontstaan van gonartrose en de huidige inzichten met betrekking tot preventie en therapeutische opties.

Methoden
Voor dit narratief literatuuronderzoek werden elektronische databanken geraadpleegd: Pubmed, Web of Science, Google Scholar en de Cochrane databank. Er werd gebruik gemaakt van verschillende combinaties van kernwoorden: 'risk factors', 'knee osteoarthritis', 'pathogenesis'. In eerste instantie werd gezocht naar systematische reviews en meta-analyses, waarna de zoekopdracht werd verfijnd per afzonderlijke risicofactor gebruik makende van kernwoorden: 'malalignment', 'quadriceps strength', 'obesity', 'therapy'. Voor het beheer van de referenties werd gebruik gemaakt van 'citation manager' Endnote™X8.

Resultaten
De belangrijkste gewrichtsgebonden risicofactoren voor het ontstaan en de progressie van symptomatische gonartrose zijn malalignement, zwakke quadricepsmusculatuur, een voorgeschiedenis van trauma en vermoedelijk een voorgeschiedenis van arthroscopie omwille van degeneratief gewrichtslijden. Mensen met varus- of valgusmalalignement en mensen met trauma in de voorgeschiedenis lopen het grootste risico op vroegtijdige gewrichtsdegeneratie en zijn dus belangrijke kandidaten voor eventuele preventieve interventies. Naast leeftijd en geslacht zijn genetische belasting en obesitas de belangrijkste persoonsgebonden risicofactoren. Gewichtsreductie, oefentherapie en met een lagere graad van evidentie ook valgus bracing worden in de literatuur vermeld als de belangrijkste kosteneffectieve interventies die het proces van artrose vroegtijdig beïnvloeden maar vooral de subjectieve ziektelast verminderen. Voedingssupplementen hebben hun nut nog niet bewezen in de behandeling van gonartrose. In de literatuur is er een stijgende belangstelling voor de COX-2 selectieve NSAID's in het analgetisch beleid. Voor intra-articulair hyaluronzuur en corticosteroïden werd er evidentie gevonden in de literatuur, met een lichte voorkeur voor viscosupplementatie wegens een langere werkingsduur. Arthroscopie voor degeneratief meniscuslijden moet vermeden worden gezien dit de kans op vroegtijdige nood aan een totale knieprothese vergroot. Bij therapieresistente, vergevorderde artrose is een kniearthroplastie de enige kosteneffectieve oplossing.

Besluit
Een samenspel van beïnvloedbare en niet-beïnvloedbare risicofactoren bepalen de susceptibiliteit voor het ontwikkelen van symptomatische gonartrose. Vroege identificatie van patiënten at risk zou

via conservatieve preventieve interventies de incidentie en progressie van artrose enerzijds en de daarmee gepaard gaande invaliditeit anderzijds kunnen beïnvloeden. Mensen met overgewicht, statiekafwijkingen, voorgeschiedenis van knietrauma, en/of genetische aanleg hebben baat bij een primaire of secundaire preventieve aanpak bestaande uit gewichtsreductie en oefentherapie. Wanneer een niet-farmacologisch beleid onvoldoende is, blijkt viscosupplementatie de superieure behandeloptie. Bij eindgradige gewrichtsdegeneratie is een knieprothese de enige kosteneffectieve oplossing.

Introductie

1. Epidemiologie

Artrose is een chronische degeneratieve aandoening met een multifactoriële etiologie, gekarakteriseerd door verlies van articulair kraakbeen, osteofytose, subchondrale sclerose en biochemische en morfologische veranderingen van het synoviaal membraan en het gewrichtskapsel. (1) Typische symptomen zijn pijn na ('weight bearing') activiteit en stijfheid na een periode van inactiviteit. Bij verder gevorderde stadia van de ziekte zien we functieverlies door een beperking van de 'range of motion' van het gewricht. De frequentst aangetaste gewrichten zien we in handen, voeten, axiaal skelet en de grote gewicht-dragende gewrichten zoals knieën en heupen. (2) Artrose geeft door pijn en gedaalde functionaliteit aanleiding tot een gedaalde levenskwaliteit. Men schat dat artrose in 2020 de 4de belangrijkste oorzaak zal zijn van invaliditeit en gedaalde levenskwaliteit. (3) Door de stijgende levensverwachting en de toenemende problematiek van obesitas, twee voorname risicofactoren, zal ook de prevalentie van artrose zienderogen toenemen, hetgeen een belangrijke budgettaire impact zal hebben op de maatschappij. (4)

De globale prevalentie van radiografisch bevestigde symptomatische gonartrose in 2010 wordt geschat op 3,8%. (3) Het lifetime risico op het ontwikkelen van symptomatische knie artrose werd in een Amerikaanse studie in 2008 geschat op 46,8% voor vrouwen en 29,8% voor mannen. Bij obese (BMI>30kg/m^3) individuen werd dat lifetime risico geschat op 60,5%. Mensen uit de cohorte waarbij er in de voorgeschiedenis sprake is van een knietrauma zag men een gemiddeld lifetime risico van 56,8% om voor de leeftijd van 85 jaar gonartrose te ontwikkelen. (5) Gonartrose komt meer voor bij vrouwen en de prevalentie stijgt met de leeftijd. Bijna 45% van de vrouwen ouder dan 65 jaar heeft symptomen, terwijl men bij 70% van de 65-plussers radiografische afwijkingen vindt. Gonartrose is de belangrijkste oorzaak van mobiliteitsbeperking bij vrouwen en is de tiende belangrijkste niet fatale oorzaak van gedaalde levenskwaliteit. (2) Gezien de prevalentie en de impact op levenskwaliteit is er een grote nood aan innovatieve en kosteneffectieve interventies met het oog op preventie van gonartrose en het afremmen van de progressie ervan. Om dit te bewerkstelligen is inzicht nodig in de (modifieerbare) risicofactoren die een rol spelen in de etiopathogenese van knieartrose.

2. Diagnose van gonartrose

The American college of Rheumatology (ACR) heeft een aantal criteria vastgelegd die ondersteunend kunnen zijn in de diagnostiek van knie artrose. Ze zijn gestoeld op klinische bevindingen, labo-gegevens en radiologische parameters. (*Bijlage 1*) De Kellgren en Lawrence (K&L) stadiëring is echter nuttiger om de graad van gewrichtsaantasting te objectiveren en progressie ervan te evalueren. De K&L classificatie beoordeelt de mate van vernauwing van de gewrichtsspleet, osteophyt vorming en subchondrale sclerose, en geeft die weer aan de hand van 5 gradaties gaande van 0 tot 4. Men spreekt van radiografische gonartrose bij graden 2 en hoger. (*Bijlage 2*) Gezien de grote discrepantie tussen beeldvorming en klachtenpatroon is het ook nuttig om klinisch pijnklachten en functionaliteit mee in acht te nemen. Deze klinische opvolging van pijn en functie gebeurt aan de hand van WOMAC score (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index), een scoresysteem dat gaat van 0 tot 20. Symptomatische knieën zitten in de range tussen 5-20, de asymptomatische tussen 0-5. (*Bijlage 3*)
Gezien de grote discrepantie tussen klachtenpatroon en radiografische bevindingen is het van cruciaal belang dat beide factoren in acht worden genomen.

3. Pathogenese van osteoartrose

Fysiologische biomechanische belasting is noodzakelijk voor de homeostase van een gewricht. Wanneer er echter sprake is van pathologische biomechanische belasting, is de homeostase verstoord. Dit resulteert in degradatie van gewrichtsweefsel en uiteindelijk in eindgradige artrose waarbij sprake is van bot-op-bot contact. Zowel persoonsgebonden als specifieke gewrichtsgerelateerde factoren initiëren en onderhouden het proces van degeneratie. Repetitieve 'shear stress' is geassocieerd met een aantal cellulaire en moleculaire veranderingen waaronder een gedaalde aanwezigheid van collageen type 2 en proteoglycanen, een gestegen vrijlating van pro-inflammatoire cytokines en een verhoogde apoptotische cellulaire activiteit. Pro-inflammatoire cytokines worden vrijgesteld door osteoblasten en faciliteren afbraak van kraakbeen. Ook het subchondrale bot is onderhevig aan veranderingen door pathologische biomechanische stress. Er treedt remodellering op, dewelke zich manifesteert in een toegenomen porositeit en verdunning van de subchondrale botplaat en het trabeculair bot. Door de verhoogde biomechanische loading ontstaan er microscheurtjes in het kraakbeen (zowel het gecalcifieerde als het niet-gecalcifieerde) en in het subchondrale bot. Dit leidt tot een toegenomen vascularisatie met een verhoogde aanvoer van cytokines en groeifactoren en een toegenomen cross talk tussen kraakbeen en subchondraal bot. Er wordt aangenomen dat via deze toegenomen osteochondrale communicatie pro-inflammatoire cytokines en osteoclast stimulerende moleculen afkomstig van chondrocyten het subchondrale bot bereiken en botremodellering in de hand werken. Omgekeerd ziet men ook dat pro-inflammatoire cytokines afkomstig van subchondrale osteoblasten het kraakbeen bereiken en kraakbeendegeneratie bevorderen. Welke cytokines hiervoor verantwoordelijk zijn wordt momenteel nog onderzocht. Tot slot heeft

men gezien dat er bij beginnende artrose sprake is van synovitis met lymfocytaire infiltratie, hetgeen bewijst dat het artrotisch proces meer inhoudt dan enkel kraakbeendegeneratie. Het kan gezien worden als een systemisch pathologisch proces door verhoogde expressie van pro-inflammatoire cytokines. (6)

Methoden

Voor dit narratief literatuuronderzoek werden elektronische databanken geraadpleegd: Pubmed, Web of Science, Google Scholar en de Cochrane databank. Er werd gebruik gemaakt van verschillende combinaties van kernwoorden: 'risk factors', 'knee osteoarthritis', 'pathogenesis'. In eerste instantie werd vooral gezocht naar systematische reviews en meta-analyses, waarna specifiek in de databanken gezocht werd per risicofactor. Trefwoorden 'malalignment', 'obesity', 'quadriceps/hamstrings', 'treatment' werden toegevoegd aan de zoekopdracht. Om de referenties te beheren werd beroep gedaan op citation manager Endnote™ X8. In totaal werden 230 artikels geselecteerd waarvan er uiteindelijk 89 niet werden geciteerd. Redenen hiervoor waren in de meerderheid van de gevallen gebrek aan relevantie of een onvoldoende kwaliteit (dikwijls door te kleine steekproeven).

Resultaten

1. Risicofactoren voor gonartrose

Risicofactoren voor het ontstaan of de progressie van gonartrose kunnen worden opgesplitst in gewrichtsgebonden en persoonsgebonden factoren. De gewrichtsgebonden predisponerende factoren verhogen de kans op gonartrose rechtstreeks, terwijl de persoon-gerelateerde risicofactoren de susceptibiliteit voor de gewrichtsgebonden factoren verhogen maar ook het proces van artrose rechtstreeks kunnen beïnvloeden. Dit geldt voor de knie maar zeker ook voor andere 'weight bearing' gewrichten zoals het heupgewricht.

1.1. Gewrichtsgebonden factoren

1.1.1 Malalignement

In een knie met een normaal alignement bevindt het zwaartepunt zich tijdens de standfase 4-8 mm mediaal ten opzichte van het centrum van het kniegewricht. Op dit punt krijgt het gewricht te maken met krachten tot 3 keer het lichaamsgewicht tijdens wandelen en tot 5

keer het lichaamsgewicht tijdens trappen lopen. Tijdens knieflexie verplaatst het zwaartepunt zich nog meer naar mediaal. Varus- of valgusmalalignement leidt tot een verstoorde krachtenverdeling over het mediale en laterale femorotibiale gewricht. In een 'normale knie' bedraagt de hoek die gevormd wordt tussen de femur en de tibia langs mediaal gemeten 182°-184°. Men spreekt van valgus-statiek indien de hoek groter is dan 184° en van varus-statiek indien de hoek kleiner is dan 182°. Bij vrouwen is deze hoek doorgaans groter gezien het bekken meestal breder is ten opzichte van mannen. Malalignement leidt tot verhoogde mechanische stress op kraakbeen en subchondraal bot en wordt hierdoor mede verantwoordelijk geacht voor het ontstaan of de progressie van artrose. Verschillende studies ondersteunen deze hypothese. Brouwer et al. onderzochten of malalignement een risicofactor is voor de *incidentie* van radiografische tekenen van artrose. Er werd een associatie gerapporteerd tussen varus (OR= 2.06, 95%CI: 1.28-3.32) en valgus (OR= 1.54, 95%CI: 0.97-2.44) anatomie en het ontwikkelen van de eerste tekenen van artrose. De associatie was beduidend groter indien ook obesitas aanwezig was. (7) De correlatie tussen *progressie* van artrose en malalignement is veelvuldig aangetoond in de literatuur. Een belangrijke noot hierbij is dat gevorderde artrose ook een invloed heeft op de as van het gewricht waardoor men kan spreken van een vicieuze cirkel. (8) Een prospectief cohorte-onderzoek van Sharma et al. (9) toonde aan dat varus alignement (na correctie voor BMI) geassocieerd is met een viermaal hoger risico op progressie van mediale gewrichtsspleet degeneratie (OR= 4,09, 95% CI: 2,20-7,62). Valgus malalignement vergrootte het risico op progressie van laterale gewrichtsspleet degeneratie met een factor 5 (OR= 4,89, 95% CI: 2.13-11.20). Malalignement van >5° was zowel voor varus- als valgus-anatomie gelinkt met versnelde achteruitgang van subjectief functioneren gedurende de follow-up periode. Het effect van malalignement op progressie van radiografische tekenen van artrose was significant ongeacht de initiële graad van artrose op de Kellgren & Lawrence schaal. Het effect was echter het grootst bij de knieën die in het begin van de follow-up reeds een zwaardere graad van degeneratie vertoonden. Een hogere kwetsbaarheid van het gewricht en waarschijnlijk ook ernstigere asafwijkingen zijn hier mogelijks een verklaring voor. (10)
In verschillende onderzoeken is aangetoond dat de gevolgen van statiekafwijkingen voor het gewricht meer uitgesproken zijn bij mensen met overgewicht of obesitas, dan bij mensen met een normale body mass index. (11), (7) Dit doet de vraag rijzen of malalignement en obesitas twee onafhankelijke risicofactoren zijn, of obesitas en statiekafwijkingen ook aan elkaar geassocieerd zijn. Een cross-sectionele studie heeft in 2015 bij meer dan 300 obese en niet-obese kinderen en adolescenten gekeken naar het voorkomen van statiekafwijkingen. Men heeft toen vastgesteld dat er in de groep van obese adolescenten significant meer valgus malalignement voorkomt. Prospectief observationeel onderzoek is nodig om de aard van deze associatie verder te onderzoeken. (12)

1.1.2 Peri-articulaire musculatuur

De quadriceps spier is de primaire dynamische stabilisator van de knie. Dit is mogelijks een verklaring waarom een zwakte van de quadriceps, absoluut of relatief ten opzichte van de hamstrings, aanleiding zou kunnen geven tot verhoogde compressie- en schuifkrachten op het gewricht.

In de grote reviews en meta-analyses wordt spierkracht van de kniebuigers en –strekker niet vermeld als één van de belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen het gonartrose. Desalniettemin is er veelvuldig onderzoek gedaan naar de invloed van hamstring- en quadricepsmusculatuur op de etiopathogenese en progressie van artrose. De link tussen spierkracht en kniesymptomen is reeds vele jaren geleden onderzocht. Een cross-sectioneel onderzoek van 1997 toont aan dat er een significante associatie bestaat tussen kracht enerzijds en knieproblemen anderzijds (zowel de symptomatische knieën, als diegenen gediagnosticeerd op beeldvorming). Enkel de kracht van de quadriceps bleek in dit onderzoek van belang. Men was er toen echter niet van overtuigd wat in dit verhaal de kip was, en wat het ei. Er bestond twijfel of gebrek aan kracht van de quadriceps verantwoordelijk is voor knieklachten, dan wel knieklachten lijden tot 'disuse' atrofie van de musculatuur. (13) Een cross-sectioneel onderzoek is in staat een associatie tussen twee variabelen aan te tonen, maar kan nooit bewijs leveren van een oorzakelijk verband. Om dit te bewerkstelligen is een prospectief cohorte onderzoek nodig. Brandt et al. (14) bevestigden in 1999 de bevindingen van hun voorgangers en stelden een grotere incidentie vast van knie artrose bij vrouwen met zwakkere musculatuur. Na een opvolging voor 2.5 jaar kon echter geen significantie aangetoond worden voor wat betreft de progressie van het kraakbeenlijden.

Segal et al. (15) verrichtten in 2010 het eerste grootschalige prospectief cohorte onderzoek waarbij 3856 knieën werden gevolgd gedurende 30 maanden. Het onderzoek toonde aan dat vrouwen met een quadricepskracht in het laagste tertiel, een verhoogde kans hadden op gewrichtsspleetvernauwing van de volledige knie (OR=1.66, 95%CI:1,26-2.19) en van het tibiofemorale compartiment (OR=1.69, 95%CI:1.26-2.28). Voor mannen werd er geen associatie gevonden. Een quadriceps-hamstring verhouding van minder dan 0,6 bleek in dit onderzoek, zowel bij mannen als bij vrouwen, geen significante risicofactor. Een iets kleinschaliger prospectief onderzoek, verricht door Culvenor et al., toonde tevens aan dat een geringere kracht van de dijspieren bij vrouwen een bevorderende factor is voor het ontwikkelen van gonartrose. Wanneer in dit onderzoek gecorrigeerd werd voor BMI ging het verband verloren. Dit laatste doet vermoeden dat er een verband is tussen verhoogd BMI en gedaalde spierkracht van quadriceps-musculatuur. (16) Hoewel het cohorte onderzoek van Segal et al. geen significant verband kon aantonen tussen Q/H ratio en incidentie van knie artrose, toonde eerder onderzoek toch wel een duidelijk verband aan tussen knie artrose en verhoogde hamstring activatie tijdens dagdagelijkse activiteiten. Zowel de verhoogde absolute hamstring activatie, als de verhouding ten opzichte van de quadriceps bleek in dit onderzoek een risicofactor voor de progressie, maar niet voor het ontstaan van gonartrose. (17) Bij vrouwen met een degeneratief kniegewricht is via EMG onderzoek, naast een verstoorde antagonist (H/Q) balans, ook een veranderde verhouding tussen vastus lateralis

en vastus medialis van de quadriceps vastgesteld. De verhoogde activiteit van de vastus medialis musculatuur, gezien bij mensen met knie artrose, is waarschijnlijk het gevolg van een reflectoir mechanisme om de integriteit van het kniegewricht in stand te houden. (18) De mate waarin a- en antagonisten zich afwijkend ten opzichte van elkaar verhouden bleek ook geassocieerd met de mate van gewrichtsdegeneratie, weergegeven op de radiografische schaal van Kellgren-Lawrence. (19) Verschillende onderzoekers zijn niet enkel geïnteresseerd geweest in de verhouding tussen spiergroepen in dezelfde knie, maar hebben ook onderzoek gedaan naar het belang van eventuele links-rechts verschillen en de invloed hiervan op slijtage van de knie. Ruhdorfer et al. onderzochten bij mensen met unilaterale tekenen van vroege artrose de cross-sectionele oppervlakte van de bovenbeenmusculatuur. Er kon geen significant verschil weerhouden worden. (20) Niet enkel de cross-sectionele oppervlakte van de beenspieren, maar ook de samenstelling van de spier is onderzocht naar een mogelijk verband met knieartrose. Bij mensen met artrose zag men een hogere intramusculaire vetfractie in de quadricepsspier (maar niet in de hamstrings), in vergelijking met de populatie zonder tekenen van artrose. Tevens heeft men aangetoond dat er een recht evenredig verband is tussen de mate van vetinfiltratie in de spier en de ernst van de degeneratie volgens de Kellgren & Lawrence schaal. (21)
Naast kracht van de quadriceps is ook onderzoek verricht naar posturale controle tijdens de squat-positie. Petrella et al. toonden aan dat verminderde posturale controle verband hield met subjectieve hinder ondervonden door patiënten (pijn, stijfheid), maar niet met de bevindingen op beeldvorming. (22) Ook Van Der Esch onderzocht de relatie tussen spierkracht en functionaliteit (aan de hand van WOMAC-score: *zie bijlage 3*) bij mensen met bevestigde osteoartrose. Het onderzoek toonde een omgekeerd evenredig verband aan, met andere woorden dat patiënten die hogere spierkracht konden ontwikkelen op een isokinetisch toestel, minder functionele hinder ondervonden. (23) Dit laatste is geen onbelangrijk gegeven, gezien interventies niet enkel gericht moeten zijn op het tegengaan van radiografische progressie, maar evenzeer het verminderen van de subjectieve ziektelast.

In 2015 verrichtten Oiestad et al. een eerste meta-analyse met betrekking tot deze topic. De resultaten van 12 studies (met een totaal van 5707 participanten) werden in dit onderzoek gepooled om na te gaan wat het risico is van zwakte van de knie-extensoren voor het ontwikkelen van symptomatische of radiografische knie artrose. Deze meta-analyse bevestigt dat zowel mannen als vrouwen met zwakke knie-extensoren een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van symptomatische gonartrose (OR= 1.65, 95% CI: 1.23-2.21). (24)

1.1.3 Voorgeschiedenis van trauma

Het lijkt evident dat traumatisch kraakbeenlijden aanleiding geeft tot vroegtijdig symptomatisch degeneratief lijden. Maar ook letsels aan menisci en/of ligamenten kunnen predisponerende factoren zijn in het ontwikkelen van artrose. De kruisbanden zorgen voor

stabiliteit en dus voor het beperken van schuifkrachten in het gewricht. De menisci zorgen door hun specifieke vorm voor meer congruentie tussen beide gewrichtsoppervlakken en zijn naast schokdempers ook belangrijke passieve stabilisatoren van het gewricht. De etiopathogenese van posttraumatische gonartrose is nog niet volledig opgehelderd. Klinische ervaring heeft aangetoond dat posttraumatische artrose niet enkel een gevolg is van versnelde slijtage van onregelmatig geworden kraakbeenoppervlakken. Men stelde immers vast dat er tevens vervroegde gewrichtsdegeneratie plaatsvond na trauma bij knieën met perfect bewaarde congruentie, alignement, stabiliteit en kraakbeenoppervlakken. Uit experimentele data heeft men geobserveerd dat acute intense schuifkrachten aanleiding geven tot verhoogde vrijstelling van vrije zuurstofradicalen en een gedaalde synthese van proteoglycanen. Oxidatieve stress zou de senescentie van chondrocyten in de hand werken. (8)

In de meta-analyse van Blagojevic et al. bleek een voorgaand knietrauma de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van vroegtijdige gonartrose. 16 studies werden geïncludeerd en leverden een pooled OR op van 3.86 (95% CI: 2.61-5.70). (25) Een iets recentere meta-analyse van Silverwood et al. leverde een pooled OR op van 2.83 (95% CI: 1.91-4.19). (26)

1.1.4 Laxiteit

Instabiliteit of toegenomen laxiteit van de knie zorgt ervoor dat het zwaartepunt tijdens belasting meer perifeer komt te liggen. Dit resulteert in een overbelasting van dit deel van het kraakbeen. Zowel statische als dynamische overbelasting heeft een weerslag op het chondrocyt metabolisme. Toegenomen laxiteit kan een aangeboren fenotype zijn, of kan verworven zijn zoals na trauma of chirurgie. Het meest frequent aangetaste ligament bij trauma is de voorste kruisband (VKB). Geïsoleerde kruisband pathologie is echter zeldzaam. Frequent wordt simultaan schade vastgesteld aan andere ligamentaire structuren, kraakbeen, menisci, of de subchondrale plaat. Het is waarschijnlijk de combinatie van verschillende pathologieën die verantwoordelijk is voor de verhoogde incidentie van artrose na voorste kruisbandletsels. Vooral de combinatie van VKB-letsels met meniscuspathologie leidt tot problemen gezien beide structuren verantwoordelijk zijn voor het beperken van de antero-posterieure translatie tussen femur en tibia. (8, 27) De OR voor het ontwikkelen van gonartrose na trauma werd hierboven reeds besproken. Rest ons nu de vraag of aangeboren ligamentaire laxiteit een risicofactor is voor vroegtijdige gewrichtsdegeneratie. Ligamentaire laxiteit kan een waarneembaar fenomeen zijn bij verder perfect gezonde individuen, of kan deel uitmaken van complexe genetische aandoeningen zoals Marfan, Ehlers Danlos of Down syndroom. Studies in het verleden hebben aangetoond dat er een link is tussen ligamentaire laxiteit en subjectieve gewrichtsklachten bij kinderen en adolescenten. In een studie van Arroyo et al. werd gezien dat 34% van een groep schoolgaande kinderen tussen 9 en 15 jaar hyperlaxiteit vertoonde. 50% van deze hyperlaxe kinderen rapporteerden gewrichtspijnen.

In de groep zonder laxiteit was dit 20%. (28) Er zijn echter ook studies die er niet in slaagden om een verband aan te tonen tussen hypermobiliteit en musculoskeletale klachten. (29), (30) Er is nog geen consensus of hyperlaxiteit als risicofactor moet beschouwd worden voor musculoskeletale aandoeningen. Er is immers gebleken dat niet alle hyperlaxe individuen klachten ontwikkelen of een verhoogd risico hebben op artrose. Enkele onderzoeken doen vermoeden dat mensen met ligamentaire hypermobiliteit meer at risk zijn voor het ontwikkelen van vroegtijdige artrose. (31), (32), (33)
Van Der Esch et al. onderzochten via een kleinschalig cross-sectioneel onderzoek of er een verband bestaat tussen laxiteit en gewrichtsspleetvernauwing enerzijds, en laxiteit en malalignement anderzijds. Het onderzoek toonde aan dat de knieën met significante gewrichtsspleetvernauwing over het algemeen ook laxer waren. Men stelde ook vast dat malalignement meer voorkwam bij de knieën met grotere laxiteit. (34) Laxiteit zou dus, deels door malalignement, gonartrose in de hand werken.

De afwezigheid van adequate passieve stabilisatoren (kapsel en ligamenten) bij laxe knieën, leidt logischerwijze tot een verhoogd aandeel van de actieve stabilisatoren tijdens belasting van de knie. Dit werd in de literatuur onder meer bevestigd door Doorenbosch et al. (35) via dynamische EMG-testing. Individuen met VKB-lijden toonden een verhoogde activatie van hamstrings en quadriceps ten opzichte van individuen met een intacte voorste kruisband. Hierboven zagen we reeds dat spierkracht in verband staat met functionaliteit en pijnklachten bij mensen met knieartrose. Van Der Esch toonde daarenboven aan dat laxiteit een invloed heeft op dit verband. Toegenomen spierkracht leidt vooral bij individuen met laxe knieën tot minder pijn en meer functionaliteit. Patiënten met gonartrose, maar perfect stabiele knieën, zullen minder baat hebben van sterke quadriceps en hamstrings dan mensen met laxiteit. (23) (*zie bijlage 4*)

Hoewel de evidentie nog niet sluitend is, kan men vermoeden dat hyperlaxe personen, nog meer dan mensen met normale mobiliteit, baat hebben bij preventieve interventies om vroegtijdige gewrichtsslijtage te voorkomen. (36)

1.1.5 Iatrogeen

In de literatuur wordt gesuggereerd dat arthroscopie op zich, vooral in het kader van degeneratief meniscuslijden, een risicofactor zou kunnen zijn voor de progressie van gonartrose. Dit werd onlangs onderzocht door Rongen et al. (37) Deel uitmakende van de Osteoarthritis Initiative Study, heeft men een grote cohorte patiënten (3337 geïncludeerde patiënten) gedurende 108 maanden gevolgd. 335 patiënten ondergingen in deze periode een arthroscopische meniscectomie. Deze patiënten werden gematched met 335 patiënten met gonartrose die geen arthroscopische ingreep hadden ondergaan. Men stelde vast dat de groep waarbij een meniscectomie gebeurde een drie keer groter risico (95% CI: 1,67-5,26) had om tijdens de follow-up periode een totale knieprothese te ondergaan. Er werd niet

gerandomiseerd en de progressie van gewrichtsaantasting werd niet geobjectiveerd, waardoor de resultaten met enige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Twee andere onderzoeken, gebaseerd op gegevens van de Osteoarthritis Initiative Study, toonden aan dat patiënten die een arthroscopie ondergingen omwille van traumatisch lijden 50% minder kans hadden om tijdens de follow-up periode van 9 jaar een TKP te ondergaan ten opzichte van patiënten zonder trauma in de voorgeschiedenis. (38), (39) Patiënten die arthroscopisch behandeld werden omwille van trauma hadden geen significant verhoogd risico op progressie van artrose of het ondergaan van een arthroplastie. (39) Papalia et al. (40) onderzochten aan de hand van een systematische review welke factoren bepalend zijn voor het ontwikkelen van gonartrose na arthroscopie. Er werd een significante associatie aangetoond tussen de hoeveelheid weggesneden meniscus, de bestaansduur van de klachten preoperatief en laterale meniscectomie enerzijds en het ontstaan van gonartrose anderzijds. Een recent retrospectief onderzoek van Su X et al. (41) slaagde er niet in om aan te tonen dat arthroscopie tijdens vijf jaar follow-up een invloed heeft op het tijdsinterval tot totale knieprothese. Gezien de huidige inzichten lijkt het alleszins wenselijk om bedachtzaam om te gaan bij indicatiestelling voor arthroscopie bij knieën met degeneratieve meniscuspathologie.

1.2 Persoonsgebonden factoren

1.2.1 Geslacht

Het interpreteren van geslacht als risicofactor voor knieartrose moet met de nodige omzichtigheid worden gedaan. In de meeste studies heeft men gecorrigeerd voor geslacht, zonder het geslacht als risicofactor op zich te bestuderen. Een grote meta-analyse berekende in 2010 een pooled OR van 1.84 (95%CI: 1.32-2.55), hetgeen aantoont dat gonartrose bijna 2 keer zo prevalent is bij vrouwen ten opzichte van mannen. (25), (42) Men kan dus vermoeden dat geslachtshormonen een invloed hebben op de homeostase van gewrichten. Een systematische review van de Klerk et al. (43) onderzocht in 2009 of er een verband bestaat tussen endogene hormoonhuishouding bij vrouwen (leeftijd bij menarche en menopauze) en het ontstaan van artrose van hand, knie en heup. Er kon geen significant verband worden aangetoond. Een recenter grootschalig prospectief Noors cohorte-onderzoek toonde aan dat vrouwen met een menarche op latere leeftijd een lager risico hadden op het ondergaan van een totale knieprothese ten opzichte van vrouwen met een vroege menarche. Vrouwen die postmenopauzaal systemisch hormonale substitutietherapie namen of genomen hadden, hadden tevens een groter risico op een totale knieprothese (OR= 1.42, 95% CI: 1,06-1,90). Er werd geen significantie gevonden voor orale contraceptie, pariteit of leeftijd van menopauze als risicofactoren. (44) Men is nog niet zeker of geslachtshormonen via een direct effect de homeostase van gewrichten beïnvloeden, dan wel via mediatoren als obesitas en graad van inflammatie de progressie van degeneratie bevorderen. (45)

1.2.2 Leeftijd

Gezien er weinig tot geen celdeling of celdood wordt gezien in volwassen kraakbeen, ziet men dat chondrocyten leeftijdsgerelateerde veranderingen accumuleren. De functie van de chondrocyten en de structuur van de matrix veranderen duidelijk met de jaren. Er is schijnbaar een leeftijdsafhankelijke reductie van de chondrocyten, hoewel de uitgebreidheid van dit celverlies nog ter discussie staat. In vivo studies in ratten stelden een verhoogde apoptose vast van chondrocyten in oudere ratten in vergelijking met de jongere soortgenoten. (46) Een klassiek verschijnsel bij veroudering is verkorting van de telomeren. Een telomeer is een repetitieve sequentie van nucleotiden aan beide uiteinden van een chromosoom. De telomeerlengte bedraagt bij de geboorte gemiddeld 11000 baseparen, en vermindert in de loop van het leven tot nog 4000 baseparen op gevorderde leeftijd. Bij elke celcyclus ziet men verkorting van de telomeren omdat duplicatie van DNA niet plaatsvindt tot het einde van elk chromosoom. Telomeren korten significant in na gemiddeld 30-40 replicatie-cycli. Chondrocyten hebben echter een heel lage turnover waardoor dit een weinig plausibele verklaring lijkt voor het fenomeen van kraakbeendegeneratie. Oxidatieve stress zou het proces van telomeerverkorting bevorderen. (47) Een meer waarschijnlijke verklaring is vermoedelijk een gedaalde gevoeligheid van chondrocyten voor groeifactoren, zoals insulin-like growth factor-1 (IGF-1), noodzakelijk voor de homeostase. De grondstofmolecule, hyaluronzuur, verandert met ouder worden ook van structuur, waardoor het kraakbeen minder weerstandig wordt aan krachten die inwerken op het gewricht. (48) Tot slot speelt oxidatieve stress door vorming van vrije zuurstofradicalen ook een rol. Door DNA schade leiden ROS (‘reactive oxygen species’) tot celafbraak en indirect verstoring van de extracellulaire matrix. (49)

Zoals ook geldt voor geslacht, hebben de meeste studies gecorrigeerd voor leeftijd, zonder de effect size ervan te bepalen. Er zijn geen goede meta-analyses te vinden over de invloed van leeftijd gezien de klinische heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken te hoog is om de resultaten te poolen. Veel studies gaan ervan uit dat het verband tussen kniesymptomatologie en leeftijd lineair (recht evenredig) is. Één studie, die zich heeft toegespitst op de leeftijd-specifieke incidentie van gonartrose, toont een duidelijke stijging van de incidentie met toenemende leeftijd. Deze stijging vlakt af na 80 jaar, hetgeen echter mogelijks te verklaren is door een te kleine steekproef populatie binnen deze leeftijdscategorie. (50) Leeftijd en geslacht zijn niet modifieerbare risicofactoren en hebben op heden geen implicaties voor preventieve en therapeutische interventies. Verder onderzoek naar het potentiële verband tussen geslachtshormonen en het ontstaan van artrose, kunnen op termijn leiden tot inzichten met betrekking tot de rol die hormonale substitutie of supplementen kunnen spelen bij de preventie van gonatrose bij risicopatiënten.

1.2.3 Gewicht (BMI)

Overgewicht en obesitas worden de laatste jaren steeds meer erkend als bedreigingen voor de volksgezondheid wereldwijd. De World Health Organisation trekt in een rapport van 2014 aan de alarmbel. Ook in België spreken de cijfers voor zich. 56,4% van de Belgen heeft overgewicht (BMI>25 kg/m²) en 22,1% is obees (BMI>30 kg/m²). (51) Naast de potentieel levensbedreigende comorbiditeiten geassocieerd met obesitas zoals diabetes, hart- en vaatziekten en verschillende soorten maligniteiten, wordt in de literatuur aangenomen dat de groeiende obesitas epidemie ook de impact van degeneratieve gewrichtsaandoeningen op de maatschappij zal verhogen. Het lijkt evident dat obesitas door een verhoogde load op de 'weight bearing' gewrichten leidt tot een versnelde slijtage van articulair kraakbeen. Een te hoge loading op gewrichten leidt via verhoogde expressie van verschillende matrix metalloproteïnasen tot een versnelde degradatie van gewrichtskraakbeen. (52) Er is echter ook aangetoond dat obesitas de kans op vroegtijdige handartrose verdubbelt. (53) Gezien naast knieën en heupen, ook handgewrichtjes en temporomandibulaire gewrichten sneller aangetast worden, is het plausibel dat de pathogenese van gewrichtsaantasting bij mensen met een verhoogd BMI het biomechanische overstijgt. Dit kan enkel verklaard worden door een systemisch effect van obesitas op de homeostase van gewrichten. (52), (53), (54), (55) Hypertrofie van adipocyten bij mensen met obesitas leidt tot een verhoogde vrijstelling van adipocytokines zoals IL1β, IL 6, resistine, leptine en TNFα, die instaan voor verschillende functies zoals cel differentiatie en hematopoëse. Hun functie is echter sterk afhankelijk van de concentratie in het bloed. Het overschrijden van een optimale concentratie zet een laaggradige inflammatoir proces in gang en leidt op termijn tot insuline- en leptineresistentie. De structuur van leptine is homoloog aan die van inflammatoire cytokines en zal in hoge concentraties aanleiding geven tot activatie van metalloproteïnasen en aggrecanasen die verantwoordelijk zijn voor degradatie van kraakbeen. (54) Niet alleen leptine speelt een cruciale rol in het spel tussen obesitas en artrose, ook de concentratie van triglyceriden en lipoproteïnen is van belang. Obesitas-gerelateerde dislipidemie wordt gekarakteriseerd door verhoogde concentraties LDL en triglyceriden en een verlaagde concentratie HDL. In verschillende studies werd aangetoond dat verhoogde serum cholesterol concentraties verband houden met artrose, hetgeen suggereert dat cholesterol een systemische risicofactor zou kunnen zijn. Men heeft in in vitro studies aangetoond dat chondrocyten van artrotische gewrichten vetten accumuleren intracellulair. Daarenboven is vastgesteld dat de concentratie van intracellulaire lipiden evenredig is met de ernst van gewrichtsdegeneratie. (56), (57)

In de literatuur is men het eens dat overgewicht en obesitas erg belangrijke risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van gonartrose. In de meta-analyse van Blagojevic werden de resultaten van 36 studies gepoold en werd een gemiddelde OR gevonden van 2,96 (95% CI: 2,56-3,43). Gonartrose komt met andere woorden ongeveer drie keer meer voor bij mensen met een BMI> 25 kg/m². (25) De forest plot van deze meta-analyse is weergegeven in *bijlage*

5. Mensen met overgewicht en obesitas lopen respectievelijk een 40% en 100% hoger risico op een totale knieprothese in vergelijking met mensen met normaal gewicht. Interventies met het oog op gewichtsreductie zouden de noodzaak tot knievervangende chirurgie kunnen verlagen met 31%. (58) Bij het interpreteren van studies betreffende de relatie tussen obesitas en gonartrose moet men voorzichtig zijn, gezien het merendeel van de studies een cross-sectioneel design hebben. Deze studies vertellen dus niks over de aard van de associatie tussen BMI en artrose. De relatie is waarschijnlijk reciprook waarbij beide pathologieën elkaar beïnvloeden. Iets recenter dan de meta-analyse van Blagojevic zijn Lee et al. (59) in de literatuur op zoek gegaan naar prospectieve studies met follow-up termijnen tot 22 jaar waarbij obesitas als overtuigende risicofactor voor gonartrose wordt geïdentificeerd. In de besproken cohortes vond men odds ratio's die liggen in de range tussen 2,58 en 8,1 voor mensen met een BMI>30 kg/m² ten opzichte van mensen zonder overgewicht. (60), (61), (62)

Niu et al. (63) onderzochten in 2009 de invloed van overgewicht en obesitas op enerzijds incidentie, maar anderzijds ook progressie van gonartrose. 5159 knieën werden gedurende 30 maanden opgevolgd. De OR's voor de incidentie van artrose bij mensen met overgewicht en obesitas waren respectievelijk 2,4 en 3,2. Er werd echter geen relatie gevonden tussen BMI en de progressie van artrose op de Kellgren & Lawrence schaal. Na het opsplitsen in subgroepen (varus, valgus, neutraal) zag men wel significantie voor wat betreft de progressie bij de knieën met een neutrale en varus statiek. Een kleinschaliger onderzoek met een langere follow-up van zes jaar vond wel een duidelijk verband tussen overgewicht en progressie van artrose (ongeacht het alignement). (64) Mensen met overgewicht of obesitas hadden op zes jaar tijd respectievelijk 2,4 (95%CI: 1,1-3,6) en 2,9 (95%CI: 1,7-4,1) keer zoveel kans op progressie van de artrose. Malalignement versterkte in dit onderzoek het verband tussen BMI en progressie van artrose met 17%. De meeste studies maken gebruik van RX beelden om incidentie en progressie van gonartrose aan te tonen. Echter ook de MRI-gebaseerde studies waren het erover eens dat overgewicht en obesitas belangrijke risicofactoren zijn voor zowel incidentie als progressie van knieartrose. (65) Gewichtstoename tijdens follow-up leidt ook tot significant meer kraakbeenaantasting op MRI-beelden dan individuen met een stabiel gewicht. (66)

Hoewel beeldvorming een objectieve en gemakkelijk te interpreteren outcome parameter is, zegt het weinig over de functionaliteit en de ziektebeleving van de patiënt. Ook studies die pijn en functionaliteit (WOMAC-score) als outcome aanwendden, konden de nefaste invloed van overgewicht en obesitas aantonen. In een studie waarbij individuen met bewezen knieartrose werden onderworpen aan een intensief oefenprogramma gedurende vier weken, werd aangetoond dat de individuen met een te hoog BMI na die vier weken slechter scoorden voor wat betreft functionaliteit maar vooral voor wat betreft pijn. (67)

1.2.4 Genetica

Studies hebben aangetoond dat erfelijkheid een aanzienlijke rol speelt in de ontwikkeling van gonartrose. De overerfbaarheid wordt geschat tussen de 39 en 65%. (68), (69), (70) Een observationeel onderzoek in 2015 dat liep over 10 jaar toonde een odds ratio van 2,44 (95%CI: 1,18-5,06) voor het ontwikkelen van gonartrose (gediagnosticeerd op MRI) bij mensen met een familiale voorgeschiedenis. (71) In de GWAS (Genome Wide Association Studies) zijn 11 loci geïdentificeerd die zijn geassocieerd met osteoartritis. De odds ratio's zijn echter maar beperkt significant. De geïdentificeerde loci nemen tot dusver slechts een klein deel van de erfelijkheidscomponent voor hun rekening. (70), (72) Een belangrijk gen dat duidelijk gelinkt is aan een verhoogde prevalentie van gonartrose is het 'Fat mass and Obesity-associated' (FTO) gen. Een studie heeft aangetoond dat mutaties in het FTO-gen inderdaad geassocieerd zijn aan een verhoogde incidentie van osteoartrose, maar dat dit effect enkel en alleen door verhoogd BMI wordt gemedieerd. (73) Overgewicht is, zoals hierboven beschreven, één van de belangrijkste persoonsgebonden risicofactoren, en zou het risico op gonartrose verdubbelen. (26) Een recente studie heeft onderzoek gedaan naar de associatie van gewicht en genetica als predisponerende factoren in het ontstaan van gonartrose. Men heeft aangetoond dat de nefaste invloed van overgewicht op de dikte van gewrichtskraakbeen veel prominenter is bij mensen die genetisch belast zijn, zijnde mensen waarvan tenminste één ouder een totale knieprothese heeft. (74)

De GWAS-studie heeft tevens verschillende SNP's (Single Nucleotide Polymorphism) geïdentificeerd die het risico op gonartrose significant beïnvloeden. Een SNP is een variatie van één enkele nucleotide op een bepaalde plaats in het genoom. SNP's kunnen asymptomatisch zijn maar kunnen ook aanleiding geven tot bepaalde ziektebeelden zoals mucoviscidose. Een bepaalde genlocus genaamd EN1 rs4144782 blijkt in een Chinese populatie gerelateerd te zijn met een verhoogde incidentie van knie artrose met een RR van 1,44 (95%CI: 1.10-1.88). Analyse van subgroepen veranderde de resultaten nauwelijks, wat betekent dat obesitas voor wat betreft deze locus geen confounder is. (70)

Een andere potentieel belangrijke genetische risicofactor is een SNP in het Leptin Receptor gen (LEPR). Een kleinschalige case-control studie toonde aan dat de genotypes van het LEPR gen significant verschillen tussen de steekproef individuen met en zonder gonartrose. In de groep met artrose zag men verhoogde concentratie van de leptine receptor en navenant gedaalde leptine serumconcentratie. In deze studie werd geen link gelegd met obesitas, hetgeen ook hier een vertekend beeld kan geven. (75) Andere genen die in de literatuur geassocieerd worden met een verhoogd risico op gonartrose zijn IL18, ADAM12 en DOT1L. (76), (77), (78) De odds ratios's zijn opnieuw eerder beperkt. Dit impliceert dat er nog veel werk voor de boeg is om de geheimen van het genoom voor wat betreft (knie) artrose te onthullen.

1.2.5 Etniciteit

Een Amerikaans cohorte onderzoek, verricht in 2013, kon geen verschil aantonen tussen de incidentie (gediagnosticeerd via beeldvorming) van knieartrose tussen de Afro-Amerikaans bevolking en de Kaukasische populatie. Er werd wel een significant verschil gevonden voor wat betreft progressie van gonartrose (OR: 1,67; 95%CI=1,05-2,67) met een verhoogde kans op progressie voor de Afro-Amerikanen. (79) Twee andere onderzoeken die bij Amerikanen met bewezen gonartrose verschillen in WOMAC scores voor pijn en functionaliteit onderzochten (na correctie voor ernst van de gewrichtsaantasting), toonden aan dat Afro-Amerikanen er hogere WOMAC scores op nahielden. Na controle voor BMI, depressieve symptomen en fysieke, beroepsmatige belasting was dit verschil niet meer significant. (80), (81) De studie van Cruz-Almeida bevestigde dat Afro-Amerikanen slechter scoren voor wat betreft pijn en functionaliteit. Correctie voor scholingsgraad en jaarlijks inkomen deed het verschil teniet. (82) Dit laatste toont aan dat de sociaal economische status een niet te miskennen invloed heeft op de gezondheid van de populatie. (83) Opvallend is dat hoewel het Afro-Amerikaanse ras er hogere pijnscores en beperktere functionaliteit op nahoudt, er procentueel minder Afro-Amerikanen een totale knieprothese ondergaan dan hun blanke landgenoten (RR: 0,32). (84)
In 2015 heeft men voor het eerst onderzoek gedaan naar raciale verschillen in kraakbeensamenstelling. (85) De bevindingen stroken echter niet met hetgeen we zouden verwachten gebaseerd op vroegere studies. De T2 relaxatietijd op MRI werd als merker gebruikt voor de kwaliteit van het kraakbeen. Hoe lager de T2 relaxatietijd, hoe minder water en hoe meer collageen type 2 vezels het kraakbeen bevat. Afro-Amerikaanse en Kaukasische individuen werden gematched voor wat betreft leeftijd, geslacht, activiteitenniveau en kraakbeenletsels. Men stelde vast dat de Afro-Amerikanen significant lagere T2 relaxatietijden vertoonden, hetgeen wijst op een hogere concentratie aan collageen. Waarom Afro-Amerikanen dan toch meer last en een snellere progressie van kraakbeendegeneratie vertonen is onduidelijk. Een mogelijke hypothese suggereert dat heel dens kraakbeen minder gemakkelijk nutriënten kan opnemen en afvalproducten kan elimineren gezien kraakbeen avasculair is en dus afhankelijk is van diffusie voor zijn metabolisme.

1.2.6 Fysieke activiteit

Alentorn et al. (86) hebben via een meta-analyse onderzocht wat het verband is tussen lopen (competitief en recreationeel) en het risico op heup- en knieartrose. De prevalentie van heup- en knieartrose was 13,3% bij professionele lopers, 3,5% bij recreatieve lopers en 10,23% bij de sedentaire controle groep. De odds ratio voor het voorkomen van heup- en knieartrose bij recreationele lopers ten opzichte van sedentaire controles bedroeg 0,66 (95% CI: 0,57-0,76). Gonartrose komt dus minder voor bij recreationele lopers in vergelijking met professionele lopers of sedentaire individuen. Te weinig of te intensieve fysieke activiteit is

geassocieerd met een verhoogde incidentie en progressie van knie- en heupartrose. (86), (87) De relatief hoge incidentie van osteoartrose bij elite sporters is waarschijnlijk het gevolg van kwetsuren. (88) Een andere meta-analyse vond een beschermend effect van lopen ten opzichte van niet lopen voor het ondergaan van knievervangende chirurgie met een pooled OR van 0,46 (95% CI: 0,30-0,71). (89) Men is het in de literatuur niet eens over de invloed van dagdagelijkse belasting van het kniegewricht (knielen, hurken, squatten, trappenlopen) en het risico op ontstaan of progressie van gonartrose. (90), (4), (91)

1.2.7 Dieet/ Rookgedrag

In de meta-analyse van Blagojevic werden 18 studies gepoold en vond met een licht protectief effect van roken op de incidentie van gonartrose. De pooled OR bedroeg 0,84 (95% CI= 0,74-0,95). Indien men echter enkel rekening hield met de prospectieve cohorte onderzoeken ging de significantie verloren (OR= 0,97; 95% CI: 0,88-1.07). (25) Ook de recentere meta-analyse van Silverwood et al. kon geen significant protectief effect aantonen voor wat betreft roken (OR= 0,92; 95%CI: 0,83-1,01). (26) De meta-analyse van Hui et al. (92) vond wel een beschermend effect van roker (OR= 0,87; 95% CI: 0,80-0,94) maar toonde aan dat dit effect beduidend kleiner werd wanneer met corrigeerde voor BMI. Hoewel BMI een duidelijke confounder is, vond men na correctie voor lichaamssamenstelling nog steeds een significant protectief effect. Het effect van roken op het risico op ontwikkelen van osteoartrose kan worden opgesplitst in een indirect effect (roken -> BMI -> osteoartrose) en een direct effect (roken -> osteoartrose). Het totaal effect van roken op de incidentie van osteoartrose wordt door beide pathways bepaald. Volgens sommige auteurs is BMI niet zozeer een confounder, maar wel een mediator via dewelke roken zijn beschermend effect bewerkstelligt. (93) Hoewel roken misschien een beschermend effect heeft in de ontwikkeling van radiografisch geconstateerde artrose, heeft onderzoek aangetoond dat rokers over het algemeen meer musculoskeletale pijnklachten ondervinden. Dit zou te maken hebben met de rijkelijke vertegenwoordiging van nicotine-acetylcholine receptoren ter hoogte van het dorsal root ganglion, die door een overmaat aan nicotine overgevoelig zijn. Rokers hebben met andere woorden geen duidelijk voordeel ten opzicht van niet-rokers met betrekking tot het ontwikkelen van gonartrose. Het beperkt beschermend effect van roken (hoofdzakelijk door inwerking op BMI) op de ontwikkeling van radiografische artrose, wordt teniet gedaan door een verhoogde kans op musculoskeletale klachten. (93)

Verhoogde vezelinname via dieet zou het risico op gonartrose verkleinen door gewichtsreductie enerzijds, en een anti-inflammatoir effect anderzijds. Een recent gepubliceerde studie heeft 4470 mensen met knie artrose of at risk ervoor gedurende 8 jaar opgevolgd waarbij nauwgezet vezelinname en WOMAC scores jaarlijks werden geïnventariseerd. Mensen werden ingedeeld in vier groepen: geen pijn (35%), milde pijn (38%), matige pijn (21%), en ernstige pijn (6%). Men stelde vast dat een hoge vezelinname

omgekeerd gecorreleerd was met het ontwikkelen van matige tot ernstige knieklachten (P<0,006). (94) Een matched case-controle studie van Sanghi et al. toonde aan dat cases ten opzichte van gezonde controle individuen minder vitamine C en vitamine D innamen via dieet. Tevens aten de gezonde controles duidelijk meer fruit, melkproducten en vlees. (95) Het potentiële verband tussen artrose en vitamine C werd bevestigd door twee cross-sectionele studie van Li et al. (96) en Wang et al. (97) Deze laatste toonde aan dat inname van vitamine C omgekeerd gecorreleerd was met het de ontwikkeling van osteofyten en kraakbeenschade. Hoewel er gecorrigeerd werd voor potentiële confounders, is de bewijskracht geleverd door een cross-sectioneel onderzoek maar laag. RCT's zijn nodig om dit potentiële verband hard te maken. Voor andere anti-oxidanten (caroteen, selenium, vitamine E) kon geen significantie worden aangetoond. (96) Lu et al. toonde aan dat de totale vetinname enerzijds en het aandeel verzadigde vetten binnen het dieet anderzijds een invloed heeft op progressie van beginnende gonartrose. Dit fenomeen wordt door de auteurs verklaard door gewichtstoename (hetgeen de belasting op 'weight bearing' gewrichten verhoogt) en gestegen concentratie van adipokines (serum leptine, adiponectine, interleukine 8 en interleukine 1α). Een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetten zou via lagere concentraties van pro-inflammatoire cytokines leiden tot minder snelle progressie van artrose. (98)

2. Beleid

2.1 Conservatieve niet-farmacologische aanpak

2.1.1 Gewichtsreductie

Gewichtsreductie vermindert pijnklachten en heeft een gunstig effect op functionaliteit. Verschillende RCT's hebben aangetoond dat reductie van pijn bij gonartrose geassocieerd is met verbeterde mobiliteit en functie. (99), (100), (101) (Zie *bijlage 6*) Door significante gewichtsreductie kunnen compressieve krachten in gewichtsdragende gewrichten tot vier keer kleiner worden. (99) Gewichtsreductie vermindert de pijnklachten en de hiermee gepaard gaande kinesiofobie bij gonartrose. Een meta-analyse van Christensen et al. (102) toonde aan dat een gewichtsreductie van 5,1%, aan 0,24% per week, een significant effect had op het functioneren. Voor een matig tot groot effect is 10% gewichtsreductie vereist. (101) De 'We-can' community-based studie toonde aan dat regelmatig patiëntencontact (eventueel via mail of telefoon) noodzakelijk was om therapietrouw te garanderen. (101)

Gewichtsreductie zou zoals hierboven reeds beschreven op twee manieren de incidentie en progressie van artrose moeten beïnvloeden: enerzijds via een verminderde loading op het

gewricht, anderzijds via een lagere concentratie aan pro-inflammatoire adipocytokines. Een recent prospectief onderzoek van Runhaar et al. (103) onderzocht hoe matige gewichtsreductie (> 5 kg of > 5% van het lichaamsgewicht) de incidentie van gonartrose bij 353 vrouwen verlaagt. Na dertig maanden follow-up zag men voor de drie outcome parameters (ACR criteria, K&L schaal ≥2, gewrichtsspleetvernauwing≥1mm) een significante daling van de incidentie in de groep waarbij gewichtsreductie was bewerkstelligd. Er werden odds ratio's gevonden van 0,27 tot 0,75 voor de verschillende outcome parameters. De betrouwbaarheidsintervallen waren echter vrij groot, hetgeen te verklaren is door een relatief kleine steekproef.

2.1.2 Oefentherapie

Fysieke activiteit wordt in de literatuurstudie van Stahl et al. (104) vernoemd als één van de evidence based behandelingsstrategieën voor gonartrose. Lichaamsbeweging heeft via toegenomen functionaliteit een positief effect op de levenskwaliteit bij mensen met degeneratieve knieklachten. In een Cochrane review werden, in poging om de dosis-respons relatie na te gaan voor oefentherapie en levenskwaliteit, oefenprogramma's van verschillende intensiteit met elkaar vergeleken voor wat betreft hun effect op de WOMAC-score en ongewenste effecten. Er konden 6 studies worden geïncludeerd. Men kon geen significant verschil vinden tussen oefenprogramma's van lage en hoge intensiteit. Verder onderzoek binnen dit domein is vereist. (105) Een recente review toonde aan dat zowel traditionele oefentherapie (kracht, lenigheid, conditie) als ook niet-traditionele (Tai Chi, Yoga, aqua-aerobic) vormen van oefentherapie een gunstig effect hebben op gewrichtssymptomen, mobiliteit, levenskwaliteit, psychologisch welbevinden, slaap en vermoeidheidsklachten. Vooral de compliance is bepalend voor het te verwachten gunstig effect. De compliance wordt in belangrijke mate beïnvloed door de inhoud en de intensiteit van het oefenprogramma maar ook door de mate van supervisie. Het ideale oefenschema bestaat niet en is voor elke patiënt anders. Daarom pleit men voor een gepersonaliseerde aanpak op maat van de patiënt in kwestie. (106) Het mechanisme achter het gunstige effect van sport op de symptomatologie van knie artrose kan door verschillende theorieën verklaard worden. Gewichtsreductie heeft, zoals hierboven reeds beschreven, een belangrijke invloed op pijnbeleving, functie en mobiliteit. Lichaamsbeweging op zich, zonder geassocieerd gewichtsverlies, heeft ook een invloed op symptomen verbonden aan gewrichtsdegeneratie. Zelfs bij een vetrijk dieet kan sport het proces van artrose beïnvloeden. Bij contractie van dwarsgestreept spierweefsel wordt IL 6 vrijgesteld, hetgeen leidt tot lagere graad van inflammatie en een verhoogde gevoeligheid voor leptine ter hoogte van de hypothalamus. Het heeft tevens een invloed op saturatiegevoel en metabolisme. (54) Een ander belangrijk facet van oefentherapie is het opbouwen van kracht, gegeven het feit dat mensen met gonartrose vaak minder quadriceps kracht hebben. Het is echter nog niet geweten of het gunstige effect van oefentherapie (deels) veroorzaakt wordt door toegenomen kracht. Een recente systematische review onderzocht of oefentherapie

met de focus op krachttraining een meerwaarde heeft met betrekking tot pijn en functie bij mensen met gonartrose ten opzichte van andere vormen van oefentherapie. (107) De resultaten van de meta-analyse waren dubbel. Enerzijds zag men dat de outcome op vlak van pijn en functionaliteit niet verschilt naar gelang type oefentherapie (al dan niet met focus op kracht). Anderzijds stelde men vast dat kracht van de knie-extensoren gerelateerd is aan gedaalde pijnbeleving en toegenomen functionaliteit, hetgeen impliceert dat krachttraining toch nuttig kan zijn. Om een significant effect te hebben op de WOMAC outcome parameters is een toename van de quadriceps kracht nodig van minstens 30-40%. Gezien alle types oefentherapie een vergelijkbaar effect hebben op pijn en functionaliteit, en gezien intensieve krachttraining bij de patiënt met gonartrose (rekening houdende met leeftijd en comorbiditeiten) niet vanzelfsprekend is, kan men zich afvragen of het nuttig is om die 30-40% krachtswinst na te streven voor misschien een minimaal bijkomstig voordeling effect. Een verklaring voor deze ambigue resultaten kan zijn dat oefentherapie (in gelijk welke vorm) via onder andere neuromusculaire functie, psychosociaal welbevinden, algemene conditie en gezondheid en 'body-awareness' de outcome parameters beïnvloedt. De auteurs waarschuwen voor een groot risico op bias en grote klinische heterogeniciteit in de geïncludeerde studies.

2.1.3 Bracing en voetorthesen

Een Cochrane review (108) heeft in 2015 13 artikels geïncludeerd om het effect van bracing en van steunzolen bij mensen met milde tot ernstige gonartrose van het mediale compartiment na te gaan. Het gaat hierbij om valgus braces, neutrale braces of 'neoprene sleeves.' Er werd gescoord voor pijn (VAS-schaal), functionaliteit (WOMAC-score) en tot slot gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (EuroQol 5D). Vier studies vergeleken bracing met niks doen, maar slechts één studie had bruikbare data voor een meta-analyse. Na een follow-up duur van 12 maanden zag men in deze studie geen verschil voor wat betreft pijn tussen bracing en niks doen. Voor functionaliteit en levenskwaliteit zag men respectievelijk een absoluut procentueel verschil van 1% en van 4%, hetgeen niet statistisch significant bleek. (109) De andere studies rapporteerden een klein verschil voor pijn, functionaliteit en levenskwaliteit in het voordeel van bracing, waarbij klinische relevantie echter een groot vraagteken blijft. (110), (111), (112)
In één studie heeft men gekeken naar het effect op pijn van steunzolen met laterale ophoging ten opzichte van geen steunzolen. (112) Er werd een absoluut procentueel verschil van 16% op de VAS schaal gevonden ten voordele van steunzolen na een follow-up periode van 9 maanden. Dit verschil bleek statistisch significant. Het betreft hier echter een onderzoek met een zeer kleine steekproefgrootte wat slechts laag kwalitatieve evidentie oplevert. Er werden drie studies gepoold die voetorthesen met laterale ophoging vergeleken met neutrale steunzolen. (113), (114), (115) De absolute verschillen voor pijn, stijfheid, functionaliteit en levenskwaliteit waren zeer klein en niet significant. Tot slot werd in de Cochrane een studie besproken die valgus bracing vergelijkt met steunzolen met

laterale ophoging. Zowel op de VAS schaal als op de WOMAC score werden geen significante verschillen gevonden. (116) De auteurs besluiten dat er evidentie is van lage kwaliteit dat valgus bracing beter is dan niks doen voor wat betreft pijn, functionaliteit en levenskwaliteit. Er is evidentie van matige kwaliteit dat steunzolen met laterale ophoging geen meerwaarde hebben ten opzichte van neutrale steunzolen. Tot slot werd er geen statistisch significant verschil gevonden tussen steunzolen en bracing in de aanpak van mediale compartiment gonartrose. Het betrof echter studies van lage methodologische kwaliteit.

Een recentere systematische review (117) includeerde 31 artikels waarbij de effectiviteit van valgus bracing werd vergeleken met andere braces (neutrale braces of neoprene sleeves) en met niks doen bij mensen met een degeneratief mediaal compartiment. De auteurs besluiten dat valgus bracing superieur is ten opzichte van niks doen of andere soorten bracing voor wat betreft pijn. Er kon geen meerwaarde aangetoond worden voor stijfheid en functionaliteit. Er was, zoals ook in de Cochrane reeds vermeld, geen noemenswaardig verschil tussen valgus bracing en steunzolen met laterale ophoging. Er zijn geen goede studies die bracing vergelijken met perorale of intra-articulaire medicatie. De auteurs besluiten tot laag kwalitatieve evidentie dat bracing een meerwaarde kan betekenen in de niet-chirurgische aanpak van gonartrose.

2.2. Farmacologische aanpak

2.2.1 Voedingssupplementen

Chondroïtine en glucosamine zijn voedingssupplementen die naast symptomatische verlichting theoretisch ook geacht worden om een beschermend effect uit te oefenen op het kraakbeen en zo het verloop van gewrichtsdegeneratie te beïnvloeden (‘disease modifying osteoarthritis drugs’). Hoewel er in de literatuur nog geen overtuigende onderzoeken te vinden zijn die pleiten voor gebruik van deze producten bij heup- of knieartrose, zijn chondroïtine en glucosamine razend populair. Reeds in 2008 is er voor bijna 2 miljard dollar aan dergelijke voedingssupplementen in de Verenigde Staten over te toonbanken gegaan. En dit is de laatste jaren nog gestegen. In de literatuur zijn er niet veel kwalitatieve RCT’s voorhanden die de werkzaamheid van chondroïtine en glucosamine ten opzichte van placebo of andere therapeutische interventies bij gonartrose onderzoeken. De ‘effect sizes’ zijn klein en waarschijnlijk niet klinisch relevant. Tevens is de validiteit van de studies discutabel door een hoog risico op bias. De meeste studies werden gesponsord door de firma’s in kwestie. Wel kan met enige zekerheid gezegd worden dat deze producten veilig zijn en geen noemenswaardige bijwerkingen hebben. (118) Een meta-analyse (119), verricht in 2009, concludeerde dat glucosamine en chondroïtine geen consistent effect hebben op pijn en functioneren. Indien er een bescheiden statistisch gunstig effect gevonden werd, bleef de klinische significantie zeer discutabel. Black et al. (119) hebben tevens een kosten-effectiviteitsanalyse verricht voor glucosamine, welke een kost van 24470 euro impliceerde

per gewonnen QALY (quality adjusted life year). Een recente meta-analyse van Liu X. et al bevestigde het gebrek aan klinische relevantie voor beide producten. (120)

Andere voedingssupplementen die tegenwoordig erg in trek zijn, zijn de supplementen die kurkuma-extracten bevatten. Er hebben verschillende RCT's plaatsgevonden die op korte termijn een significant gunstig effect aantonen voor wat betreft pijn en functionaliteit ten opzichte van placebo. De steekproeven zijn klein en de follow-up duur is kort. De producten bleken wel veilig. (121), (122), (123) Recent is er een meta-analyse verschenen die na analyse van 69 studies besluit dat Kurkuma op korte termijn een gunstig effect heeft op pijnbeleving. Geen enkel voedingssupplement kon op middel- en lange termijn een klinisch relevant effect op vlak van pijn of functionaliteit aantonen. (120)

2.2.2 Perorale pijnstilling

In de netwerk meta-analyse van da Costa et al. (124) werden 76 RCT's geïncludeerd waarin 7 verschillende NSAID's werden vergeleken met paracetamol en met placebo. De auteurs besloten dat diclofenac aan een dosis van 150 mg/dag superieur is ten opzichte van paracetamol of andere NSAID's met het oog op pijnreductie en functieverbetering. De laatste jaren is er heel wat te doen omtrent de selectieve COX 2-inhibitoren. Jung et al. publiceerden recent een netwerk meta-analyse waar uit analyse van 44 artikels bleek dat etoricoxib, celecoxib en aceclofenac na een follow-up periode van zes weken superieur waren ten opzichte van andere analgetica voor wat betreft reductie van pijn en functionaliteit (weergegeven aan de hand van de WOMAC-score). (125) Een Cochrane meta-analyse die celecoxib vergelijkt met placebo en andere NSAID's bij mensen met knie- of heupartrose levert zwakke evidentie op waaruit blijkt dat celecoxib in beperkte mate superieur is ten opzichte van placebo en andere NSAID's voor wat betreft pijn en functioneren. Hoewel er aan de hand van deze meta-analyse geen uitspraken gedaan konden worden over verschillen in veiligheid tussen de onderzochte producten, waarschuwt men voor een potentieel verhoogd risico op cardiovasculaire events bij het gebruik van celecoxib. (126) In de meta-analyse van Smith et al. werd op systematische wijze in de literatuur gezocht naar het effect van NSAID's en lichte opiaten ten opzichte van elkaar of placebo op de WOMAC-pijnscore (0-100). (127) In de 17 geïncludeerde studies werden NSAID's 9 keer vergeleken met placebo. NSAID's leverden een incrementele pijnreductie op van -8 ten opzichte van placebo (range -4 tot -15). De zwakke opiaten deden het iets minder goed met een gemiddelde daling van de pijnklachten van -6 ten opzichte van placebo op de WOMAC-schaal. In een studie waarin sterke opiaten werden vergeleken met placebo kon geen significant verschil aangetoond worden. In een studie waarbij NSAID's werden vergeleken met tramadol leverden de NSAID's een absolute pijnreductie op van 22 punten op een schaal van 0-100, wat beter was dan de 12, 15 en 21 punten reductie voor respectievelijk tramadol 100mg, 200mg en 300mg. Het verschil was statistisch niet

significant. Momenteel is er een trial lopende waarin de meerwaarde van duloxetine onderzocht wordt bij mensen met chronische pijn door knie- of heupartrose waarbij andere analgetica gefaald hebben of gecontra-indiceerd zijn. (128)

2.2.3 Intra-articulaire corticosteroïden

De meeste recente Cochrane meta-analyse over het effect van intra-articulaire corticosteroïden bij gonartrose includeerde 27 trials waaraan in totaal 1767 participanten deelnamen. Intra-articulaire corticosteroïden bleken efficiënter dan sham therapie in het reduceren van pijn (SMD -0,40, 95% CI -0,58- -0,22), hetgeen correspondeert met een verschil van 1,0 cm op de 10cm VAS-schaal wanneer corticosteroïden vergeleken worden met sham therapie. Dit vertaalt zich in een number needed to treat van 8. Wanneer men de resultaten stratificeerde naargelang de follow-up duur zag men dat de voordelige effecten 1 tot 2 weken na injectie matig waren, 4 tot 6 weken na injectie klein tot matig waren, na 13 weken klein waren en na 26 weken geen effect meer kon worden aangetoond. Men heeft dezelfde oefening gedaan voor wat betreft het effect van corticosteroïden op de functie van het kniegewricht. Intra-articulaire corticosteroïden bleken efficiënter dan controle interventies voor wat betreft functie (SMD -0,33, 95%,CI -0,56- -0,09), hetgeen overeenkomt met -0,7 punten op de WOMAC score en zich vertaalt in een number needed to treat van 10. Wanneer men de resultaten stratificeert naargelang het moment van follow-up dan ziet men dat het effect op functie na 1 tot 2 weken en na 4 tot 6 weken klein tot matig is. Na 13 weken en na 26 weken ziet men geen voordeel meer van intra-articulaire corticosteroïden op functiescores. Zowel voor pijn als voor functie waren de funnel plots asymmetrisch, hetgeen een publicatiebias kan doen vermoeden. In geen enkele studie kon worden aangetoond dat corticosteroïd infiltraties een effect hebben op radiografische gewrichtsspleetvernauwing. (129)

2.2.4 Viscosupplementatie

Viscosupplementatie is een intra-articulair therapeutische modaliteit voor de behandeling van gonartrose, gebaseerd op het fysiologisch belang van hyaluronzuur in synoviale gewrichten. Het therapeutisch doel is herstel van visco-elasticiteit van synoviaal hyaluronzuur, verminderen van pijn en bevorderen van mobiliteit. Op korte termijn wordt viscosupplementatie verondersteld om de pijn te verminderen, hetgeen op lange termijn de mobiliteit bevordert en aanleiding geeft tot herstel van de transsynoviale flow en hemostase van het gewricht in zijn geheel. Een Cochrane meta-analyse van 2006, waarbij 76 RCT's werden geïncludeerd, heeft gekeken naar het effect van viscosupplementatie op pijn, functie, globale beoordeling door de patiënt en tot slot status van het gewricht op beeldvorming. Er werd vergeleken met placebo, maar ook met alternatieve behandelingen zoals intra-articulair corticosteroïden, kinesitherapie, NSAID's en arthroscopie. In vergelijking

met placebo zag men na 5 tot 13 weken follow-up een verbetering van 28 tot 54% voor wat betreft pijn en 9 tot 32% voor wat betreft functie. Een vergelijkbare efficaciteit werd gevonden ten opzichte van NSAID gebruik. Bij de vergelijking met intra-articulaire corticosteroïden viel vooral een langere werkingsduur op ten voordele van de viscosupplementatie. In het algemeen pleiten de bevindingen in deze Cochrane review in het voordeel van intra-articulair hyaluronzuur supplementatie. De auteurs waarschuwen wel voor verschillende resultaten naargelang het toegediende product en het gepaard gaande moleculair gewicht van het desbetreffende hyaluronzuur. (130)

Een recente meta-analyse van He WW et al. heeft aan de hand van 12 RCT's intra-articulair hyaluronzuur vergeleken met intra-articulaire corticosteroïden. (131) Na een follow-up duur van één maand waren intra-articulaire corticosteroïden superieur ten opzichte van hyaluronzuur voor wat betreft pijn. Na drie maanden was er geen significant verschil. Na zes maanden waren de rollen omgekeerd en had intra-articulair hyaluronzuur de bovenhand voor wat betreft effect op pijn. Deze bevindingen stroken met de resultaten van de Cochrane review. Voor wat betreft effect op functionaliteit was er geen significant verschil. De auteurs vermeldden meer lokale ongewenste effecten in de viscosupplementatie groep, hoewel beide therapeutische interventies relatief veilig bleken.

In een grote netwerk meta-analyse hebben Bannuru et al. (132) alle farmacologische behandelstrategieën met elkaar vergeleken. Op vlak van pijn was paracetamol de minst effectieve en intra-articulair hyaluronzuur de meest effectieve behandeling. Behandeling met naproxen, ibuprofen, diclofenac, IA hyaluronzuur en IA corticosteroïden waren allemaal statistisch superieur ten opzichte van paracetamol. IA placebo had betere resultaten dan peroraal placebo en alle intra-articulaire behandelingen waren effectiever dan orale behandelingen. Voor wat betreft functionaliteit lagen de kaarten anders. Alle behandelstrategieën waren efficiënter dan orale placebo, behalve IA corticosteroïden. Naproxen , ibuprofen, diclofenac en celecoxib waren significant beter dan paracetamol. IA hyaluronzuur had een groter effect op functionaliteit dan IA placebo en IA corticosteroïden. IA placebo had vergelijkbare effecten op functionaliteit als orale placebo. Ook voor de outcome parameter stijfheid waren ibuprofen, naproxen, diclofenac en celecoxib superieur ten opzichte van oraal placebo en paracetamol. Intra-articulair hyaluronzuur was statistisch significant beter dan IA placebo. IA placebo was niet beter dan oraal placebo.

2.3 Chirurgische aanpak

2.4.1 Arthroscopie

De enige definitieve therapeutische oplossing is een knie arthroplastie maar is voorbehouden voor patiënten met gevorderde artrose waarbij conservatieve maatregelen gefaald hebben. Arthroscopie is een laagdrempelig ambulant chirurgisch alternatief waarvan men hoopt dat het de symptomatologie (pijn en functie) kan beïnvloeden en eventueel kniearthroplastieën kan uitstellen. De huidige richtlijnen raden arthroscopische lavage en/of debridement af bij patiënten met symptomatische gonartrose. Er zijn echter geen aanbevelingen voor of tegen partiële meniscectomie bij patiënten met degeneratieve meniscusscheuren. Een recente systematische review includeerde 13 RCT's en 12 observationele studies om te onderzoeken wat het effect is van arthroscopie ten opzichte van een conservatief beleid in de aanpak van knieartrose. Patiënten die een arthroscopie ondergingen ervaarden na 3 maanden follow-up minder pijn dan degenen die conservatief behandeld werden met een absoluut verschil van 5,4 (95%CI= 2-8.8) op een schaal tot 100. Na 2 jaar follow-up was dat absoluut verschil al een stuk kleiner en niet meer significant. Het gemiddelde absolute verschil bedroeg nog 3,1 (95%CI= -0.2 – 6,4) op een schaal tot 100. Voor wat betreft functionaliteit zag men dezelfde trend. Na 3 maanden vond men een verschil van 4.9 op een schaal tot 100 (95% CI 1.5-8.4), hetgeen na 2 jaar follow-up ook verbleekte tot een verschil van 3,2 punten (95%CI -0,5- 6,8). De auteurs besluiten dat arthroscopie op lange termijn geen voordelen heeft voor wat betreft pijn en functie in vergelijking met een conservatieve aanpak. (133) Ook Muheim et al. vonden in hun literatuurstudie 8 RCT's die arthroscopie vergeleken met conservatieve aanpak in degeneratieve knieën. Slechts 1 studie vond een voordelig effect van arthroscopie, dat echter klein en kortdurend was. (134) Dit initieel gunstige effect moet echter ook kritisch geïnterpreteerd worden gezien Moseley et al. in een pilootstudie in 1996 aantoonden dat ook 'placebo-arthroscopieën' een gunstig effect hadden op pijn en functionaliteit. (135) Een iets recenter en grootschaliger onderzoek bevestigde deze bevindingen en toonde aan dat arthroscopisch debridement en lavage geen meerwaarde hadden ten opzichte van 'placebo-arthroscopie' voor wat betreft pijnbeleving en functionaliteit. (136) Een andere bedenking die het nut van arthroscopie in vraag stelt is het feit dat arthroscopie in vele gevallen op relatief korte termijn gevolgd wordt door een totale knieprothese (TKP). Een recente systematische review berekende dat de gemiddelde termijn tussen arthroscopie en TKP 3,4 jaar bedraagt. De mediaan ligt op 2 jaar. Wanneer men een subgroep analyse deed, zag men dat vooral de oudere populatie en/ of mensen met reeds gevorderde degeneratie at risk waren voor een TKP op korte termijn. (137)

De vraag of arthroscopie het tijdsinterval tot knievervangende chirurgie kan verlengen werd reeds besproken bij de gewrichtsgebonden risicofactoren. Het antwoord is wellicht teleurstellend gezien men in verschillende onderzoeken het tegendeel heeft aangetoond, met andere woorden dat arthroscopie in het kader van degeneratief kraakbeen- en meniscuslijden een risicofactor is voor progressie van gonartrose en vervroegde TKP. (37), (38), (39)

Een recent retrospectief vergelijkend onderzoek van Su X et al. (41) heeft vijf jaar na initiële behandeling (arthroscopie of conservatief) gekeken hoeveel patiënten een TKP ondergingen en na welk tijdsinterval. Tevens werd er jaarlijks een VAS en WOMAC score afgenomen. De resultaten bevestigen de bevindingen van de review van Brignardello-Petersen et al. (133) Ongeveer 15% van zowel de groep die arthroscopie onderging als de groep die conservatief behandeld werd, onderging in de vijf jaar follow-up gewrichtsvervangende chirurgie. Patiënten die arthroscopie ondergingen, scoorden gedurende de eerste twee jaar beter voor wat betreft pijn en functionaliteit. Na vijf jaar was er geen verschil meer in scores. Arthroscopie kon de tijdsduur tot noodzaak voor knieprothese niet beïnvloeden. Met andere woorden slaagde arthroscopie er niet in om arthroplastie uit te stellen, maar leidde ook niet tot vervroegde TKP. De grootste risicofactor voor het al dan niet ondergaan van een totale knieprothese was de Kellgren & Lawrence gradering aan het begin van de follow-up. De relatief korte follow-up periode en het retrospectief karakter van deze studie zijn belangrijke zwaktes. Tevens werd er niet gerandomiseerd. Diegenen die arthroscopie weigerden, werden ingedeeld in de conservatieve groep, hetgeen een selectiebias impliceert.

Men kan besluiten dat arthroscopie bij degeneratieve knieën op korte termijn potentieel een gunstig effect heeft op pijn en functionaliteit. Dit effect is eerder gering en quasi totaal verdwenen na twee jaar. Tevens zijn er sterke aanwijzingen dat arthroscopische meniscectomie de noodzaak tot vervroegde TKP in de hand werkt.

2.4.2 Arthroplastie

Een recente studie van Schoenmakers et al. (138) heeft bij 184 patiënten gedurende een follow-up periode van 5 jaar onderzoek gedaan naar de overlevingsduur van de prothese, de adverse events (AEs) en patient reported outcome measures (PROMs): Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Oxford Knee Score (OKS), Pain Visual Analogue Scale (VAS) en EuroQol-5D Score (EQ-5D). Opgetreden adverse events waren aseptische loslating, instabiliteit, infectie, hemarthrose, oppervlakkige wondinfectie, trombo-embolie, compartiment syndroom en zenuwbeschadiging. Revisie was nodig in 2% van de patiënten. Alle PROMs waren na 5 jaar follow-up significant beter dan de preoperatieve scores ($P \leq 0,05$). De 15 jaar overlevingsduur van een totale knieprothese bedraagt volgens een onderzoek van Ranawat et al. gemiddeld 94,6%. Bij zwaarlijvige mensen is de overlevingsduur korter. Bij mensen die meer dan 80 kg wegen is de 15 jaar overlevingsduur gemiddeld 89,2%. (139) Recenter onderzoek van Victor et al. (140) naar de 15-jaars overleving van totale knieprothesen vindt resultaten die in dezelfde lijn liggen. De totale overlevingsduur na 15 jaar (ongeacht het model) bedraag 92,4%. Wanneer enkel het recentere Genesis II model in acht wordt genomen, is de overlevingsduur nog beter en bedraagt 98,1%. Revisies vonden meer plaats in de jongere leeftijdscategorie (<69 jaar) en bij patiënten met Genesis I model. De preoperatieve WOMAC scores zijn hoger bij patiënten

met overgewicht of obesitas waardoor men heeft vastgesteld dat de eerste drie maanden postoperatief mensen met een BMI > 25 gemiddeld meer beterschap ondervinden voor wat betreft pijn en functionaliteit ten opzichte van de preoperatieve toestand. 24 maanden postoperatief zag men in alle subgroepen ongeveer dezelfde verbetering van WOMAC-scores. Obesitas is dus geen contra-indicatie voor het overwegen van een TKP. (141)

Discussie

Gezien de prevalentie van gonartrose en de daarmee gepaard gaande morbiditeit is dit literatuuronderzoek zeer relevant. Het is een pathologie met een hoge maatschappelijke kost. Zijn er interventies die extra 'quality adjusted life years' opleveren voor een aanvaardbare prijs? Komt de kostprijs van deze vroege preventieve en conservatieve maatregelen zelfs niet lager uit dan het kostenplaatjes voor arthroplastieën gepaard gaande met hospitalisatie en gevolgd door intensieve revalidatie? Kunnen we de incidentie en vroegtijdig de progressie van gonartrose beïnvloeden? Om dit te beantwoorden moet men een idee krijgen over de (modifieerbare) risicofactoren voor het ontstaan van gonartrose. Nadien moet gekeken worden of correctie van deze risicofactoren effectief een invloed heeft op de incidentie en progressie van gonartrose enerzijds, en op het subjectief welbevinden van de patiënt anderzijds. Door het inventariseren van de risicofactoren krijgt men zicht op de populatie at risk voor het ontwikkelen van vroegtijdige gonartrose. Preventieve interventies zijn hoofdzakelijk in deze groep belangrijk om de aan gonartrose gerelateerde morbiditeit te reduceren.

De belangrijkste gewrichtsgebonden risicofactoren voor het ontstaan en de progressie van symptomatische gonartrose zijn malalignement, zwakke peri-articulaire musculatuur, een voorgeschiedenis van trauma en vermoedelijk een voorgeschiedenis van arthroscopische chirurgie omwille van degeneratief gewrichtslijden. Gonartrose komt ongeveer dubbel zoveel voor bij mensen met varus- of valgusmalalignement. De kans op progressie van een bestaande gonartrose is nog groter en wordt tot 5 keer groter geschat indien statiekafwijkingen aanwezig zijn. Malalignement blijkt wel vooral bij mensen met overgewicht een belangrijke risicofactor. Of obesitas en malalignement met elkaar geassocieerd zijn moet nog verder onderzocht worden. Zwakke quadriceps musculatuur wordt in de beschikbare literatuur gelinkt aan een verhoogde incidentie van symptomatische gonartrose. Zwakke quadriceps zouden zowel een invloed hebben op de incidentie en progressie van gewrichtsspleetvernauwing, maar vooral op een toegenomen subjectieve pijnbeleving en gedaalde functionaliteit bij bevestigde gonartrose. De odds ratio's voor het

ontwikkelen van symptomatische gonartrose bij mensen met zwakke quadricepsmusculatuur liggen rond de 1,5. Zowel in de primaire als in de secundaire preventie zou het optrainen van de quadriceps musculatuur in theorie zinvol kunnen zijn. Over de verhouding ten opzichte van de hamstrings is er in de literatuur geen consensus. Krachttraining van de quadriceps musculatuur zou vooral bij mensen met laxe knieën en/of malalignement de subjectieve ziektelast verminderen, waardoor vooral deze doelgroep baat zou hebben bij preventieve strategieën. Mensen met een voorgeschiedenis van knietrauma hebben een fors verhoogd risico op het ontwikkelen van gonartrose. Gezien traumatische kniepathologie dikwijls verhoogde laxiteit met zich meebrengt, zouden ook deze patiënten in theorie aan krachttraining moeten onderworpen worden. Men moet terughoudend zijn bij indicatiestelling voor arthroscopie bij niet-traumatisch meniscuslijden gezien dit de progressie van symptomatische gonartrose in de hand zou werken en de kans op vroegtijdige TKP zou verdrievoudigen.
Bij de persoonsgebonden risicofactoren zijn naast de gekende niet modifieerbare risicofactoren (leeftijd, geslacht, genetica) ook enkele belangrijke wel beïnvloedbare risicofactoren van tel. Overgewicht en obesitas zijn naast genetische aanleg veruit de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van gonartrose. Bij mensen met overgewicht (BMI>25) ziet men een verdrievoudiging van de incidentie van gonartrose. De odds ratio's voor het ontstaan van gonartrose bij mensen met obesitas (BMI>30) zitten in de range tussen 3 en 8. Tevens scoren mensen met overgewicht slechter op vlak van pijn en functionaliteit. Het effect van overgewicht op knieartrose laat zich nog harder gelden bij mensen die genetisch belast zijn voor het krijgen van gonartrose. Het consumeren van veel vezels, vitamine C en poly-onverzadigde vetten zou via gedaalde concentratie aan pro-inflammatoire cytokines het proces van artrose beïnvloeden.

Interventies die deze risicofactoren beïnvloeden zouden dus in theorie het proces van gonartrose vertragen en ziektelast verminderen. Onderzoek toonde aan dat 10% gewichtsreductie een significante invloed heeft op het functioneren en tevens de incidentie en progressie van op beeldvorming bevestigde gonartrose vermindert. Oefentherapie, gelijk in welke vorm, heeft een effect op subjectieve knieklachten. Het mechanisme is multifactorieel: gewichtsreductie, lagere graad van inflammatie, toegenomen spierkracht. Hoewel gedaalde kracht van quadriceps musculatuur als risicofactor is geïdentificeerd, is men het in de literatuur niet eens over het belang van krachttraining in oefenschema's. Alle vormen van oefentherapie zijn effectief voor het verminderen van de ziektelast. Er wordt een zeer kleine meerwaarde gezien op vlak van functionaliteit bij een krachtwinst van 30-40%, hetgeen bij de beoogde populatie geen sinecure is en misschien overbodig gezien de geringe meerwaarde.

Er is een vermoeden dat valgus bracing voor mediaal compartiment gonartrose een gunstig effect heeft op pijnbeleving. Dit effect zou vergelijkbaar zijn met het gebruik van steunzolen met laterale ophoging.

Chondroïtine en glucosamine hebben in de huidige literatuur hun nut nog niet kunnen bewijzen. Gezien de hoge kostprijs moet dus kritisch omgesprongen worden met deze producten. Op vlak van pijnstilling is er consensus dat NSAID's superieur zijn ten opzichte van paracetamol, hoewel het risicoprofiel van deze producten natuurlijk hoger is. De COX-2 selectieve NSAID's hebben veelbelovende resultaten, al waarschuwt men voor ongewenste cardiovasculaire effecten. Zowel intra-articulaire corticosteroïden als viscosupplementatie hebben een gunstig effect op pijn en functionaliteit. Er gaat een lichte voorkeur uit naar viscosupplementatie gezien de langere werkingsduur ten opzichte van corticosteroïden. Arthroscopieën voor degeneratief kraakbeen- en meniscuslijden moeten zoveel mogelijk worden vermeden, gezien men na drie maanden geen significant verschil ziet op vlak van pijnbeleving ten opzichte van conservatief beleid. Onderzoek heeft tevens aangetoond dat arthroscopie de progressie van artrose en de noodzaak tot TKP in de hand werkt. Het interval tussen arthroscopie en totale knieprothese duurt meestal niet langer dan twee jaar. De arthroplastie is de enige definitieve oplossing met significant betere levenskwaliteit postoperatief en een 15 jaar overlevingsduur van bijna 95%.

Besluit

Verschillende beïnvloedbare en niet beïnvloedbare risicofactoren bepalen de susceptibiliteit voor het ontwikkelen van symptomatische gonartrose. De belangrijkste risicofactoren zijn malalignement, voorgeschiedenis van trauma, genetische aanleg en overgewicht. De risicofactoren interageren met elkaar waardoor we zien dat spierkracht vooral belangrijk is bij hyperlaxe individuen met malalignement en dat obesitas vooral een risicofactor is bij mensen die genetisch zijn belast. De patiënten die omwille van dit samenspel van risicofactoren een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van knieklachten moeten tijdig geïdentificeerd worden met het oog op vroege preventieve strategieën die enerzijds de subjectieve hinder verminderen maar ook het proces van gewrichtsdegeneratie vertragen. Deze risicostratificatie vindt idealiter plaats in de eerste lijn. Een primair of secundair preventief programma zou moeten bestaan uit gewichtsreductie (van minstens 10%), gecombineerd met oefentherapie. Over de vorm van de oefentherapie is er geen consensus. Er zijn aanwijzingen dat ook een aangepast dieet gunstig zou kunnen zijn. Valgus bracing en voetorthosen zouden een gunstig effect hebben op de pijn bij patiënten met mediaal compartiment gonartrose. Indien de ziektelast, ondanks niet farmacologische interventies, te groot blijft, opteert men best voor viscosupplementatie. Men moet terughoudend zijn bij de indicatiestelling voor arthroscopie bij degeneratieve knieën. Bij ver gevorderde degeneratie is een totale knieprothese de enige kostenefficiënte oplossing.

Appendix

Bijlage 1

2016 ACR revised Criteria for early diagnosis of knee OA (a)

Entry Criteria:

- ⇨ Knee pain and/or knee bony tenderness
- ⇨ Absence of exclusion criteria (b)

Domain I:

⇨	Mechanical knee pain (c)	1p
⇨	Knee bony tenderness	1p
⇨	Crepitus on knee motion	1p
⇨	Compatible synovial fluid (d)	1p

Domain II:

⇨	40< Age at onset < 50 years old	1p
⇨	Age at onset >50 years old	2p
⇨	Knee bony enlargement (e)	1p
⇨	Osteophyte in knee X-Ray or compatible knee MRI	2p

a. In the presence of 3 points out of 10 with at least 1 point from Domain II along with all entry criteria, the diagnosis of knee OA can be
established
b. Exclusion criteria are including: 1) moderate to significant knee synovitis 2) Hot or red knee 3) history and/or physical examination
findings compatible with the internal derangement of knee
c. Knee pain that is initiated or increased with knee activity/exercise and finished or decreased with knee resting
d. Clear fluid with normal viscosity accompanied by WBC count less than 2000/mm^3 with less than 25% PMN
e. It must be ignored in the presence of osteophyte in knee X-Ray

Bijlage 2

Kellgren and Lawrence (K&L) grade

grade 0: no radiographic features of OA are present

grade 1: doubtful joint space narrowing (JSN) and possible osteophytic lipping

grade 2: definite osteophytes and possible JSN on anteroposterior weight-bearing radiograph

grade 3: multiple osteophytes, definite JSN, sclerosis, possible bony deformity

grade 4: large osteophytes, marked JSN, severe sclerosis and definite bony deformity

Bijlage 3

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Instructions: Please rate the activities in each category according to the following scale of difficulty: 0 = None, 1 = Slight, 2 = Moderate, 3 = Very, 4 = Extremely

Pain 1. Walking 0 1 2 3 4

2. Stair Climbing 0 1 2 3 4

3. Nocturnal 0 1 2 3 4

4. Rest 0 1 2 3 4

5. Weight bearing 0 1 2 3 4

Stiffness 1. Morning stiffness 0 1 2 3 4

2. Stiffness occurring later in the day 0 1 2 3 4

Physical Function 1. Descending stairs 0 1 2 3 4

2. Ascending stairs 0 1 2 3 4

3. Rising from sitting 0 1 2 3 4

4. Standing 0 1 2 3 4

5. Bending to floor 0 1 2 3 4

6. Walking on flat surface 0 1 2 3 4

7. Getting in / out of car 0 1 2 3 4

8. Going shopping 0 1 2 3 4

9. Putting on socks 0 1 2 3 4

10. Lying in bed 0 1 2 3 4

11. Taking off socks 0 1 2 3 4

12. Rising from bed 0 1 2 3 4

13. Getting in/out of bath 0 1 2 3 4

14. Sitting 0 1 2 3 4

15. Getting on/off toilet 0 1 2 3 4

16. Heavy domestic duties 0 1 2 3 4

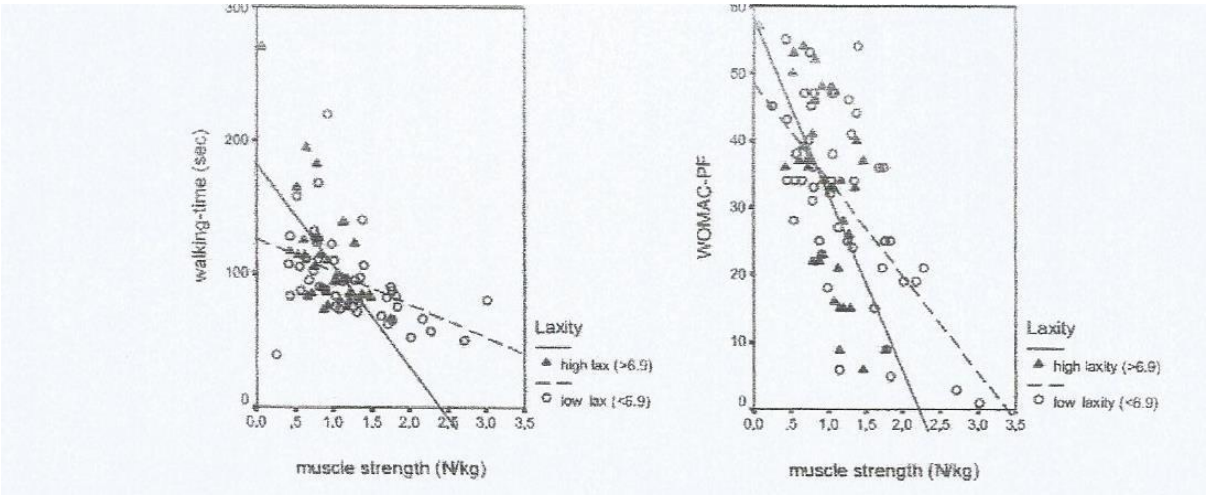
17. Light domestic duties 0 1 2 3 4

Total Score: _____ / 96 = _____%

Comments / Interpretation (to be completed by therapist only):

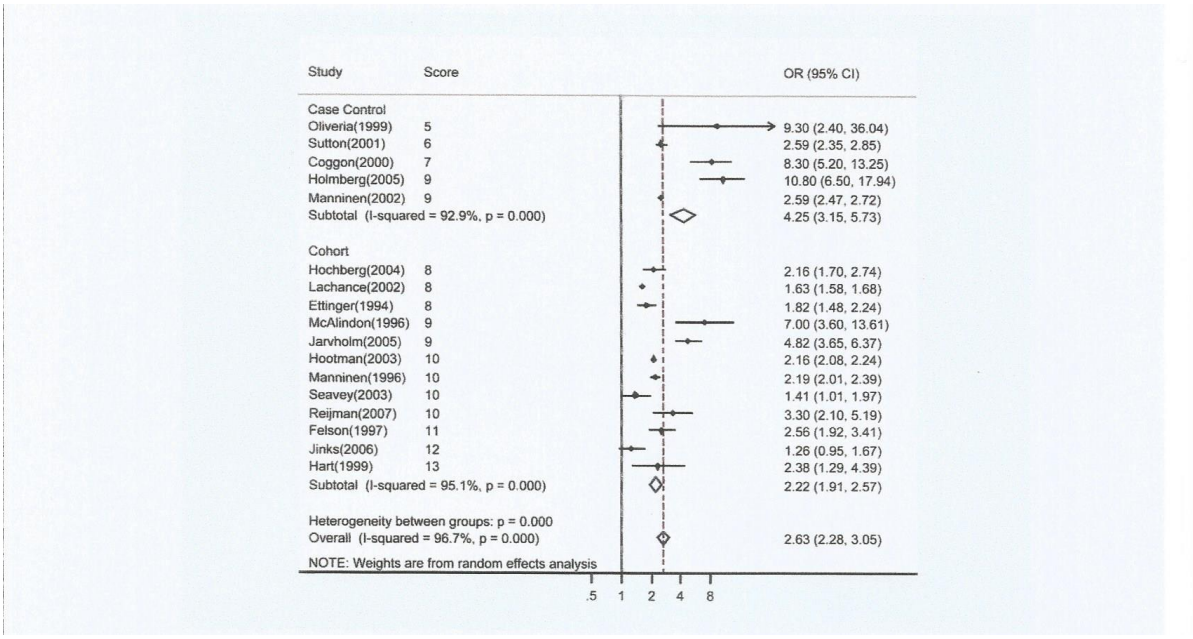
Bijlage 4

Invloed van quadriceps kracht op pijn en functionaliteit bij mensen met en zonder hyperlaxiteit



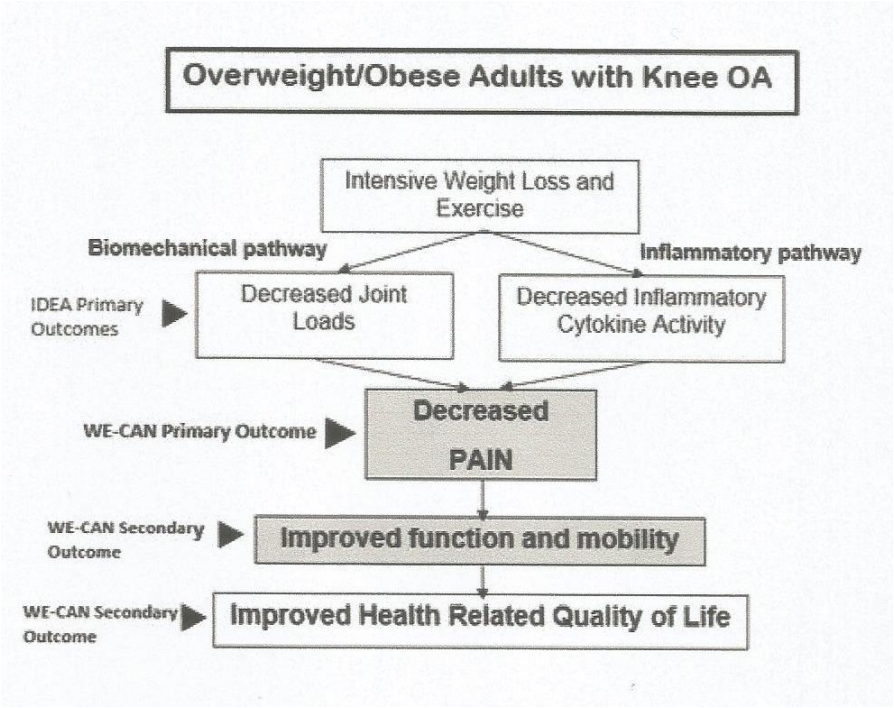
Bijlage 5

Forest plot meta-analyse Blagojevic et al. : BMI en gonartrose (25)



Bijlage 6

Gewichtsdaling leidt via reductie van pijn en verbeterde functionaliteit tot verbeterde levenskwaliteit, pathway voorgesteld door Messier et al. (101)



Referenties

1. Rooney BK, Silman AJ. Epidemiology of the rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. 1999;11(2):91-7.
2. Akinpelu AO AT, Adekanla BA, Odole AC. Prevalence and pattern of symptomatic knee osteoarthritis In Nigeria: A community-based study. Allied Health Sci Pract. 2009(7):3.
3. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1323-30.
4. Gholami J, Mansournia MA, Davatchi F, Mohammad K, Hosseini H, Majdzadeh R. Are daily physical activities risk factors for knee osteoarthritis? Int J Rheum Dis. 2016;19(3):241-7.
5. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(9):1207-13.
6. Murphy NJ, Eyles JP, Hunter DJ. Hip Osteoarthritis: Etiopathogenesis and Implications for Management. Adv Ther. 2016;33(11):1921-46.
7. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RM, Reijman M, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1204-11.
8. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobnic M, Filardo G, Espregueira-Mendes J, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(3):423-35.
9. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. JAMA. 2001;286(2):188-95.
10. Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, Channin D, Song J, Sharma L. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. Arthritis Rheum. 2002;46(10):2632-6.
11. Moyer RF, Birmingham TB, Chesworth BM, Kean CO, Giffin JR. Alignment, body mass and their interaction on dynamic knee joint load in patients with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(7):888-93.
12. Bout-Tabaku S, Shults J, Zemel BS, Leonard MB, Berkowitz RI, Stettler N, et al. Obesity is associated with greater valgus knee alignment in pubertal children, and higher body mass index is associated with greater variability in knee alignment in girls. J Rheumatol. 2015;42(1):126-33.
13. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med. 1997;127(2):97-104.
14. Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, et al. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. J Rheumatol. 1999;26(11):2431-7.
15. Segal NA, Glass NA, Torner J, Yang M, Felson DT, Sharma L, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(6):769-75.
16. Culvenor AG, Felson DT, Niu J, Wirth W, Sattler M, Dannhauer T, et al. Thigh muscle specific strength and the risk of incident knee osteoarthritis: The influence of sex and greater body mass index. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017.
17. Hortobagyi T, Westerkamp L, Beam S, Moody J, Garry J, Holbert D, et al. Altered hamstring-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2005;20(1):97-104.
18. Patsika G, Kellis E, Kofotolis N, Salonikidis K, Amiridis IG. Synergetic and antagonist muscle strength and activity in women with knee osteoarthritis. J Geriatr Phys Ther. 2014;37(1):17-23.

19. Rutherford DJ, Hubley-Kozey CL, Stanish WD. Changes in knee joint muscle activation patterns during walking associated with increased structural severity in knee osteoarthritis. J Electromyogr Kinesiol. 2013;23(3):704-11.
20. Ruhdorfer AS, Dannhauer T, Wirth W, Cotofana S, Roemer F, Nevitt M, et al. Thigh muscle cross-sectional areas and strength in knees with early vs knees without radiographic knee osteoarthritis: a between-knee, within-person comparison. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(10):1634-8.
21. Kumar D, Karampinos DC, MacLeod TD, Lin W, Nardo L, Li X, et al. Quadriceps intramuscular fat fraction rather than muscle size is associated with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(2):226-34.
22. Petrella M, Gramani-Say K, Serrao PR, Lessi GC, Barela JA, Carvalho RP, et al. Measuring postural control during mini-squat posture in men with early knee osteoarthritis. Hum Mov Sci. 2017;52:108-16.
23. van der Esch M, Steultjens M, Knol DL, Dinant H, Dekker J. Joint laxity and the relationship between muscle strength and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2006;55(6):953-9.
24. Oiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(2):171-7.
25. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan K. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and cartilage. 2010;18(1):24-33.
26. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(4):507-15.
27. Shoemaker SC, Markolf KL. The role of the meniscus in the anterior-posterior stability of the loaded anterior cruciate-deficient knee. Effects of partial versus total excision. J Bone Joint Surg Am. 1986;68(1):71-9.
28. Arroyo IL BE, Giannini EH. Arthritis/arthralgia and hypermobility of the joints in schoolchildren. . Journal of Rheumatology. 1988;15(6):978-80.
29. Ruperto N MC, Bartoli M. Functional ability and physical and psychosocial well-being of hypermobile schoolchildren. . Clinical and Experimental Rheumatology. 2004;22:495-8f.
30. Mikkelsson M, Salminen JJ, Kautiainen H. Joint hypermobility is not a contributing factor to musculoskeletal pain in pre-adolescents. J Rheumatol. 1996;23(11):1963-7.
31. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. Ann Rheum Dis. 1992;51(6):793-6.
32. el-Shahaly HA, el-Sherif AK. Is the benign joint hypermobility syndrome benign? Clin Rheumatol. 1991;10(3):302-7.
33. Gurer G, Bozbas GT, Tuncer T, Unubol AI, Ucar UG, Memetoglu OI. Frequency of joint hypermobility in Turkish patients with knee osteoarthritis: a cross sectional multicenter study. Int J Rheum Dis. 2016.
34. van der Esch M, Steultjens M, Wieringa H, Dinant H, Dekker J. Structural joint changes, malalignment, and laxity in osteoarthritis of the knee. Scand J Rheumatol. 2005;34(4):298-301.
35. Doorenbosch CA, Harlaar J. A clinically applicable EMG-force model to quantify active stabilization of the knee after a lesion of the anterior cruciate ligament. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2003;18(2):142-9.
36. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(2):329-51.
37. Rongen JJ, Rovers MM, van Tienen TG, Buma P, Hannink G. Increased risk for knee replacement surgery after arthroscopic surgery for degenerative meniscal tears: a multi-center longitudinal observational study using data from the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(1):23-9.

38. Zikria B, Hafezi-Nejad N, Wilckens J, Ficke JR, Demehri S. Determinants of knee replacement in subjects with a history of arthroscopy: data from the osteoarthritis initiative. European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie. 2016;26(6):665-70.
39. Zikria B, Hafezi-Nejad N, Roemer FW, Guermazi A, Demehri S. Meniscal Surgery: Risk of Radiographic Joint Space Narrowing Progression and Subsequent Knee Replacement-Data from the Osteoarthritis Initiative. Radiology. 2017;282(3):807-16.
40. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. British medical bulletin. 2011;99:89-106.
41. Su X, Li C, Liao W, Liu J, Zhang H, Li J, et al. Comparison of Arthroscopic and Conservative Treatments for Knee Osteoarthritis: A 5-Year Retrospective Comparative Study. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2018;34(3):652-9.
42. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1995;38(10):1500-5.
43. de Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FP, Koes BW, van Osch GJ, van Meurs JB, et al. No clear association between female hormonal aspects and osteoarthritis of the hand, hip and knee: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2009;48(9):1160-5.
44. Hellevik AI, Nordsletten L, Johnsen MB, Fenstad AM, Furnes O, Storheim K, et al. Age of menarche is associated with knee joint replacement due to primary osteoarthritis (The HUNT Study and the Norwegian Arthroplasty Register). Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(10):1654-62.
45. Hussain SM, Cicuttini FM, Alyousef B, Wang Y. Female hormonal factors and osteoarthritis of the knee, hip and hand: a narrative review. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2018;21(2):132-9.
46. Adams CS, Horton WE, Jr. Chondrocyte apoptosis increases with age in the articular cartilage of adult animals. Anat Rec. 1998;250(4):418-25.
47. Hayflick L. Intracellular determinants of cell aging. Mech Ageing Dev. 1984;28(2-3):177-85.
48. Bayliss MT, Osborne D, Woodhouse S, Davidson C. Sulfation of chondroitin sulfate in human articular cartilage. The effect of age, topographical position, and zone of cartilage on tissue composition. J Biol Chem. 1999;274(22):15892-900.
49. Davies CM, Guilak F, Weinberg JB, Fermor B. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(5):624-30.
50. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum. 1995;38(8):1134-41.
51. WHO Global Health Observatory Data Repository (online database) [Internet]. 2013.
52. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(4):588-600.
53. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(1):114-8.
54. Sartori-Cintra AR, Aikawa P, Cintra DE. Obesity versus osteoarthritis: beyond the mechanical overload. Einstein (Sao Paulo). 2014;12(3):374-9.
55. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;114(1):103-8.
56. Lippiello L, Walsh T, Fienhold M. The association of lipid abnormalities with tissue pathology in human osteoarthritic articular cartilage. Metabolism. 1991;40(6):571-6.
57. Sturmer T, Sun Y, Sauerland S, Zeissig I, Gunther KP, Puhl W, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. J Rheumatol. 1998;25(9):1827-32.

58. Leyland KM, Judge A, Javaid MK, Diez-Perez A, Carr A, Cooper C, et al. Obesity and the Relative Risk of Knee Replacement Surgery in Patients With Knee Osteoarthritis: A Prospective Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(4):817-25.
59. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. Inflammopharmacology. 2012;20(2):53-8.
60. Toivanen AT, Heliovaara M, Impivaara O, Arokoski JP, Knekt P, Lauren H, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis--a population-based study with a follow-up of 22 years. Rheumatology (Oxford). 2010;49(2):308-14.
61. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:132.
62. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Engstrom G. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2009;68(4):490-6.
63. Niu J, Zhang YQ, Torner J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? Arthritis Rheum. 2009;61(3):329-35.
64. Yusuf E, Bijsterbosch J, Slagboom PE, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Body mass index and alignment and their interaction as risk factors for progression of knees with radiographic signs of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(9):1117-22.
65. Laberge MA, Baum T, Virayavanich W, Nardo L, Nevitt MC, Lynch J, et al. Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects--data from the Osteoarthritis Initiative. Skeletal Radiol. 2012;41(6):633-41.
66. Bucknor MD, Nardo L, Joseph GB, Alizai H, Srikhum W, Nevitt MC, et al. Association of cartilage degeneration with four year weight gain--3T MRI data from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(4):525-31.
67. Oyeyemi AL. Body mass index, pain and function in individuals with knee osteoarthritis. Niger Med J. 2013;54(4):230-5.
68. Valdes AM, Spector TD. The genetic epidemiology of osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(2):139-43.
69. Pan F, Khan H, Ding C, Winzenberg T, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Familial effects on structural changes relevant to knee osteoarthritis: a prospective cohort study. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(4):559-64.
70. Li H, Zhang X, Cao Y, Hu S, Peng F, Zhou J, et al. Association between EN1 rs4144782 and susceptibility of knee osteoarthritis: A case-control study. Oncotarget. 2017;8(22):36650-7.
71. Huetink K, Stoel BC, Watt I, Kloppenburg M, Bloem JL, Malm SH, et al. Identification of factors associated with the development of knee osteoarthritis in a young to middle-aged cohort of patients with knee complaints. Clin Rheumatol. 2015;34(10):1769-79.
72. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet. 2015;386(9991):376-87.
73. Panoutsopoulou K, Metrustry S, Doherty SA, Laslett LL, Maciewicz RA, Hart DJ, et al. The effect of FTO variation on increased osteoarthritis risk is mediated through body mass index: a Mendelian randomisation study. Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2082-6.
74. Pan F, Blizzard L, Tian J, Cicuttini F, Winzenberg T, Ding C, et al. The interaction between weight and family history of total knee replacement with knee cartilage: a 10-year prospective study. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(2):227-33.
75. Ma XJ, Guo HH, Hao SW, Sun SX, Yang XC, Yu B, et al. [Association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in leptin receptor gene with knee osteoarthritis in the Ningxia Hui population]. Yi Chuan. 2013;35(3):359-64.
76. Wang L, Guo L, Tian F, Hao R, Yang T. Analysis of single nucleotide polymorphisms within ADAM12 and risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population. Biomed Res Int. 2015;2015:518643.
77. Hulin-Curtis SL, Bidwell JL, Perry MJ. Evaluation of IL18 and IL18R1 polymorphisms: genetic susceptibility to knee osteoarthritis. Int J Immunogenet. 2012;39(2):106-9.

78. Zhou Y, Bi F, Yang G, Chen J. Association between single nucleotide polymorphisms of DOT1L gene and risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population. Cell Biochem Biophys. 2014;70(3):1677-82.
79. Kopec JA, Sayre EC, Schwartz TA, Renner JB, Helmick CG, Badley EM, et al. Occurrence of radiographic osteoarthritis of the knee and hip among African Americans and whites: a population-based prospective cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(6):928-35.
80. Allen KD, Chen JC, Callahan LF, Golightly YM, Helmick CG, Renner JB, et al. Racial differences in knee osteoarthritis pain: potential contribution of occupational and household tasks. J Rheumatol. 2012;39(2):337-44.
81. Allen KD, Helmick CG, Schwartz TA, DeVellis RF, Renner JB, Jordan JM. Racial differences in self-reported pain and function among individuals with radiographic hip and knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(9):1132-6.
82. Cruz-Almeida Y, Sibille KT, Goodin BR, Petrov ME, Bartley EJ, Riley JL, 3rd, et al. Racial and ethnic differences in older adults with knee osteoarthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(7):1800-10.
83. Detollenaere J, Desmarest AS, Boeckxstaens P, Willems S. The link between income inequality and health in Europe, adding strength dimensions of primary care to the equation. Social science & medicine (1982). 2018;201:103-10.
84. Collins JE, Deshpande BR, Katz JN, Losina E. Race- and Sex-Specific Incidence Rates and Predictors of Total Knee Arthroplasty: Seven-Year Data From the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(7):965-73.
85. Yu A, Heilmeier U, Kretzschmar M, Joseph GB, Liu F, Liebl H, et al. Racial differences in biochemical knee cartilage composition between African-American and Caucasian-American women with 3 T MR-based T2 relaxation time measurements--data from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(9):1595-604.
86. Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J. The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Orthop Sports Phys Ther. 2017:1-36.
87. Lin W, Alizai H, Joseph GB, Srikhum W, Nevitt MC, Lynch JA, et al. Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(10):1558-66.
88. Lefevre-Colau MM, Nguyen C, Haddad R, Delamarche P, Paris G, Palazzo C, et al. Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis? Ann Phys Rehabil Med. 2016;59(3):196-206.
89. Timmins KA, Leech RD, Batt ME, Edwards KL. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Sports Med. 2017;45(6):1447-57.
90. Virayavanich W, Alizai H, Baum T, Nardo L, Nevitt MC, Lynch JA, et al. Association of frequent knee bending activity with focal knee lesions detected with 3T magnetic resonance imaging: data from the osteoarthritis initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(9):1441-8.
91. Occupational Exposures and Osteoarthritis: A Systematic Review and Assessment of Medical, Social and Ethical Aspects. Stockholm: 2016 by the Swedish Council on Health Technology Assessment.; 2016 Sep.
92. Hui M, Doherty M, Zhang W. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2011;70(7):1231-7.
93. Felson DT, Zhang Y. Smoking and osteoarthritis: a review of the evidence and its implications. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(3):331-3.
94. Dai Z, Lu N, Niu J, Felson DT, Zhang Y. Dietary Fiber Intake in Relation to Knee Pain Trajectory. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(9):1331-9.
95. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Raj S, Mishra R, Kumari R, et al. Elucidation of dietary risk factors in osteoarthritis knee-a case-control study. J Am Coll Nutr. 2015;34(1):15-20.
96. Li H, Zeng C, Wei J, Yang T, Gao SG, Li YS, et al. Associations between dietary antioxidants intake and radiographic knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(6):1585-92.

97. Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, et al. Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2007;9(4):R66.
98. Lu B, Driban JB, Xu C, Lapane KL, McAlindon TE, Eaton CB. Dietary Fat Intake and Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis: Data From the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(3):368-75.
99. Vincent HK, Heywood K, Connelly J, Hurley RW. Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. PM R. 2012;4(5 Suppl):S59-67.
100. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN, Valle G, Morgan TP, Rejeski WJ, et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. Journal of the American Geriatrics Society. 2000;48(9):1062-72.
101. Messier SP, Callahan LF, Beavers DP, Queen K, Mihalko SL, Miller GD, et al. Weight-loss and exercise for communities with arthritis in North Carolina (we-can): design and rationale of a pragmatic, assessor-blinded, randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):91.
102. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2007;66(4):433-9.
103. Runhaar J, de Vos BC, van Middelkoop M, Vroegindeweij D, Oei EH, Bierma-Zeinstra SM. Prevention of Incident Knee Osteoarthritis by Moderate Weight Loss in Overweight and Obese Females. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(10):1428-33.
104. Stahl I, Ginesin E, Hous N, Kotlyarsky P, Norman D, Peskin B. [NON-ARTHROPLASTY TREATMENT FOR KNEE OSTEOARTHRITIS]. Harefuah. 2017(1):455-9.
105. Regnaux JP, Lefevre-Colau MM, Trinquart L, Nguyen C, Boutron I, Brosseau L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10):Cd010203.
106. Wellsandt E, Golightly Y. Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017.
107. Bartholdy C, Juhl C, Christensen R, Lund H, Zhang W, Henriksen M. The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized trials. Semin Arthritis Rheum. 2017.
108. Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):Cd004020.
109. Brouwer RW, van Raaij TM, Verhaar JAN, Coene LNJEM, Bierma-Zeinstra SMA. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. Osteoarthritis and Cartilage.14(8):777-83.
110. KIRKLEY A, WEBSTER-BOGAERT S, LITCHFIELD R, AMENDOLA A, MACDONALD S, MCCALDEN R, et al. The Effect of Bracing on Varus Gonarthrosis*. JBJS. 1999;81(4):539-48.
111. Müller-Rath R, Cho HY, Siebert CH, Miltner O. [Clinical and gait analytical investigation of valgus knee bracing in therapy for medial degenerative joint disease of the knee]. Z Orthop Unfall. 2011;149(2):160-5.
112. Sattari S, Ashraf AR. Comparison the effect of 3 point valgus stress knee support and lateral wedge insoles in medial compartment knee osteoarthritis. Iranian Red Crescent medical journal. 2011;13(9):624-8.
113. Barrios JA, Crenshaw JR, Royer TD, Davis IS. Walking shoes and laterally wedged orthoses in the clinical management of medial tibiofemoral osteoarthritis: A one-year prospective controlled trial. The Knee.16(2):136-42.
114. Bennell KL, Bowles K-A, Payne C, Cicuttini F, Williamson E, Forbes A, et al. Lateral wedge insoles for medial knee osteoarthritis: 12 month randomised controlled trial. BMJ. 2011;342.
115. Maillefert JF, Hudry C, Baron G, Kieffert P, Bourgeois P, Lechevalier D, et al. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study. Osteoarthritis and Cartilage. 2001;9(8):738-45.

116. van Raaij TM, Reijman M, Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN. Medial Knee Osteoarthritis Treated by Insoles or Braces: A Randomized Trial. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2010;468(7):1926-32.
117. Gohal C, Shanmugaraj A, Tate P, Horner NS, Bedi A, Adili A, et al. Effectiveness of Valgus Offloading Knee Braces in the Treatment of Medial Compartment Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Sports health. 2018:1941738118763913.
118. Vasiliadis HS, Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. World J Orthop. 2017;8(1):1-11.
119. Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2009;13(52):1-148.
120. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018;52(3):167-75.
121. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. Inflammopharmacology. 2013;21(2):129-36.
122. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. Clinical interventions in aging. 2014;9:451-8.
123. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC complementary and alternative medicine. 2018;18(1):7.
124. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2017;390(10090):e21-e33.
125. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. Modern rheumatology. 2018:1-8.
126. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:Cd009865.
127. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(6):962-72.
128. van den Driest JJ, Schiphof D, Luijsterburg PAJ, Koffeman AR, Koopmanschap MA, Bindels PJE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of duloxetine added to usual care for patients with chronic pain due to hip or knee osteoarthritis: protocol of a pragmatic open-label cluster randomised trial (the DUO trial). BMJ Open. 2017;7(9):e018661.
129. Juni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silletta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10):CD005328.
130. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD005321.
131. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. International journal of surgery (London, England). 2017;39:95-103.
132. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162(1):46-54.

133. Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Buchbinder R, Poolman RW, Schandelmaier S, Chang Y, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. BMJ Open. 2017;7(5):e016114.
134. Muheim LLS, Senn O, Fruh M, Reich O, Rosemann T, Neuner-Jehle SM. Inappropriate use of arthroscopic meniscal surgery in degenerative knee disease. Acta Orthop. 2017;88(5):550-5.
135. Moseley JB, Jr., Wray NP, Kuykendall D, Willis K, Landon G. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Results of a pilot study. Am J Sports Med. 1996;24(1):28-34.
136. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. The New England journal of medicine. 2002;347(2):81-8.
137. Winter AR, Collins JE, Katz JN. The likelihood of total knee arthroplasty following arthroscopic surgery for osteoarthritis: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):408.
138. Schoenmakers DAL, Schotanus MGM, Boonen B, Kort NP. Consistency in patient-reported outcome measures after total knee arthroplasty using patient-specific instrumentation: a 5-year follow-up of 200 consecutive cases. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017.
139. RANAWAT CS, FLYNN WFJ, SADDLER S, HANSRAJ KK, MAYNARD MJ. Long-Term Results of the Total Condylar Knee Arthroplasty: A 15-Year Survivorship Study. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1993;286:94-102.
140. Victor J, Ghijselings S, Tajdar F, Van Damme G, Deprez P, Arnout N, et al. Total knee arthroplasty at 15-17 years: does implant design affect outcome? International orthopaedics. 2014;38(2):235-41.
141. Collins JE, Donnell-Fink LA, Yang HY, Usiskin IM, Lape EC, Wright J, et al. Effect of Obesity on Pain and Functional Recovery Following Total Knee Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2017;99(21):1812-8.