Gewrichtsdistractie bij knie- en enkelartrose

De behaalde resultaten en de implicaties voor de behandeling van artrose.

Sander Wiegman
Afstudeeropdracht fysiotherapie
Hogeschool Utrecht
Mei 2013

Samenvatting

Achtergrond: Vooralsnog is er geen behandeling bekend welke genezing van artrose kan geven. Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen dat het zinvol is de biomechanische toestand van het artrotische gewricht te herstellen. Met gewrichtsdistractie bij knie- en enkelartrose wordt gepoogd, door middel van het ontlasten van het gewricht, klinische verbetering en weefselherstel te laten optreden.
Vraagstelling: Welke effecten zijn met gewrichtsdistractie bij knie- en enkelartrose aangetoond en bieden deze resultaten nieuwe perspectieven op de behandeling van artrose?
Methode: Middels een literatuurstudie zijn via PubMed, Cochrane Library, CINAHL en Google Scholar artikelen gezocht waarin gewrichtsdistractie bij knie- en enkelartrose is onderzocht. Met de geselecteerde trials is een synthese uitgevoerd. Vervolgens zijn de resultaten van de synthese met behulp van de geselecteerde reviews in een breder kader geplaatst met betrekking tot de behandeling van artrose.
Resultaten: Er zijn drie trials over de knie en zeven over de enkel geïncludeerd. Daarnaast zijn er één review betreffende de knie, één systematische review en vijf reviews betreffende de enkel en twee reviews, één proefschrift en één master thesis betreffende gewrichtsdistractie bij artrose in het algemeen geïncludeerd. De uitgevoerde trials zijn over het algemeen van lage methodologische kwaliteit en er is weinig vergelijkend onderzoek gedaan. De onderzoeken die zijn gedaan tonen wel klinische verbetering op pijn, functie en mobiliteitsscores voor zowel de knie als de enkel. Op weefselniveau zijn er veranderingen aangetoond in kraakbeen dikte, subchondrale botdichtheid, het percentage kale botgebieden, gewrichtsspleetbreedte en een verschuiving in de verhouding tussen collageen type II synthese en afbraak in het voordeel van synthese.
Conclusie: De resultaten pleiten voor een biomechanische benadering van artrose, waarbij gezocht wordt naar manieren om het artrotische gewricht te ontlasten.
Hoewel de bewijskracht laag is, is er bewijs dat distractie klinische verbetering geeft bij knie- en enkelartrose. Tevens zijn er aanwijzingen dat weefselherstel optreedt. Verder onderzoek is nodig om aan te tonen of gewrichtsdistractie werkelijk het degeneratieve proces van artrose kan omkeren en tot weefselherstel kan leiden, en of dit bijdraagt tot klinische verbetering. Deze onderzoeken zullen gebruik moeten maken van grotere onderzoekspopulaties, vergelijkend onderzoek en histologisch onderzoek.

Abstract

Background: Up to now no treatment is known that can cure osteoarthritis (OA). In literature there are indications that it might be beneficial to restore the biomechanical conditions of the OA joint. With joint distraction an effort is made to attain clinical improvement and tissue structure restoration by unloading the joint.
Objective: To examine which effects of joint distraction have been demonstrated for knee and ankle OA and if these results give new perspectives on the treatment of osteoarthritis.
Method: By means of a literature study in PubMed, Cochrane Library, CINAHL and Google Scholar articles were sought in which joint distraction for knee and ankle OA was examined. A synthesis has been performed with the selected trials. With help of the selected reviews the results of the synthesis have been put in a broader scope concerning the treatment of OA.
Results: Three trials on knee OA and seven trials on ankle OA have been included. Also one review concerning the knee, one systematic review and five reviews concerning the ankle and two reviews, one thesis and one master thesis concerning joint distraction for OA in general have been included. The trials are mainly of low methodological quality and only few comparative trials have been performed. The trials that have been performed do show clinical improvement for pain, function and mobility scores for both the knee and ankle. Tissue structure modification has been shown for cartilage thickness, subchondral bone density, the percentage of denuded bone areas, joint space width and a change in the ratio of collagen type II synthesis and breakdown in favor of the synthesis.
Conclusion: The results advocate a biomechanical approach of OA and the search for ways to unload the OA joint. Though the evidential power is low, there is proof that distraction gives clinical improvement for knee and ankle OA. There are also indications that tissue structure restoration does occur. Further research is needed to demonstrate if joint distraction actually can reverse the degenerative process of OA and lead to tissue structure restoration, and if this contributes to clinical benefit. Future trials will need to make use of larger amounts of patients, comparative research and histological research.

Inleiding

Fysiotherapeuten krijgen regelmatig te maken met patiënten met artrose. Volgens Nivel zorgregistraties eerste lijn (Nivel, 2012) had in 2009 naar schatting 1,4% van de patiënten die bij een fysiotherapeut kwamen de diagnose artrose. Artrose is de meest voorkomende aandoening van het gewricht en karakteriseert zich als een langzaam en wisselend progressief gewrichtsbeschadigend proces. Van tijd tot tijd kan het synoviale membraan geprikkeld raken, wat leidt tot gewrichtsontsteking (Bijlsma, Geusens, Kallenberg & Tak, 2004). De klachten die kunnen ontstaan zijn pijn, stijfheid en functiebeperking (Loeser, Goldring S.R., Scanzello & Goldring, M.B., 2012). De aandoening kan in alle gewrichten voorkomen, maar komt het meeste voor in de heup en knie (Poos, Gommer, Uiters & Zantinge, 2009). Artrose van de enkel is zeldzamer en is meestal geassocieerd met een trauma in de voorgeschiedenis (Lalonde & Conti, 2006).

Artrose komt in alle leeftijdscategorieën voor, maar de kans neemt toe bij het ouder worden. Dit draagt er aan bij dat artrose een groeiend probleem in de samenleving is. Op 1 januari 2007 was in Nederland de prevalentie voor artrose naar schatting 29,7 per 1.000 mannen en 50,4 per 1.000 vrouwen. De incidentie was naar schatting 4,3 per 1.000 mannen en 8,4 per 1.000 vrouwen. Deze gegevens zijn gebaseerd op huisartsenregistraties. Het daadwerkelijke aantal mensen met heup- en knieartrose in 2007 wordt 2 tot 3,5 maal hoger geschat (Poos, Gommer & Uiters, 2009). De verwachting is dat, onder andere als gevolg van de vergrijzing, het absolute aantal van mensen met artrose dat bij de huisarts bekend is tussen 2007 en 2040 met 52% zal stijgen. Rekening houdend met het eveneens stijgende aantal mensen met (ernstig) overgewicht, een belangrijke risicofactor voor artrose, zal dit aantal nog meer stijgen (Poos & Gommer, 2009).

Vooralsnog is er geen behandeling bekend welke genezing van artrose kan geven (Van der Kraan, 2012). De huidige behandeling is met name gericht op het verminderen van de gevolgen van artrose en het voorkomen van achteruitgang. Daarbij is de eerste keus een conservatieve behandeling. Voor heup en knie artrose zijn daarbij de belangrijkste pijlers educatie, oefentherapie en gewichtsreductie. Hierin is een belangrijke rol weggelegd voor de fysiotherapeut, welke uitgebreid wordt beschreven in de KNGF richtlijn (Peter et al., 2010). Daar waar dit niet toereikend is, wordt farmacologische of chirurgische behandeling toegepast (Roos & Juhl, 2012). Voor de enkel geldt een vergelijkbaar traject (Lalonde & Conti, 2006). Het eindstadium is een totale gewrichtsvervanging of artrodese (Harrison & Beaman, 2010; Van der Kraan, 2012). Deze behandelingen zijn goed onderzocht en hebben steeds betere resultaten. Van artrodese is echter bekend dat dit op den duur artrose in omringende gewrichten kan opleveren. Tevens hebben gewrichtsprothesen maar een beperkte levensduur en revisie prothese operaties hebben een veel lager slagingspercentage en een hogere kans op complicaties. Met het oog op de groeiende prevalentie van artrose en het groeiende aantal gewrichtsdestructieve operaties wat nodig is, is er behoefte aan behandelingstrategieën welke niet alleen vertraging geven van het gewrichtsdestructieve proces, maar mogelijk zelfs het proces omkeren. Dit in het bijzonder voor jongere patiënten welke een hoger niveau van activiteiten willen onderhouden (Marijnissen et al., 2002; Waller, Hayes, Block & London, 2011).

In hun review stellen Waller et al. (2011) dat een mogelijke reden voor het gebrek aan herstel brengende interventies is dat er een te grote nadruk ligt op farmacotherapie en directe kraakbeen reparatie. De auteurs opperen dat onderzoek zich meer zou kunnen toespitsen op de afwijkende biomechanische krachten welke een primaire rol spelen in de progressie van artrose. Daarmee zou er gekeken kunnen worden naar technieken die het gewricht ontlasten en daarmee de structurele schade zouden kunnen doen herstellen. Interessante resultaten op dit gebied zijn gepubliceerd door Intema, Van Roermund et al. (2011). De auteurs hebben in een pilot study bij 20 personen met knieartrose gewrichtsdistractie toegepast, een techniek die in de afgelopen twee decennia in groeiende mate wordt onderzocht bij de toepassing op artrose, maar nog niet regulier wordt toegepast (Lafeber, Intema, Van Roermund & Marijnissen, 2006). Bij het onderzoek van Intema, Van Roermund et al. (2011) werden de gewrichtsoppervlakken gedurende twee maanden middels een extern frame vijf mm van elkaar gescheiden. Bij metingen na één jaar bleken er niet alleen verbeteringen op het gebied van pijn en functioneren te zijn opgetreden, maar ook op het gebied van structuur veranderingen, namelijk toename van gewrichtsspleetbreedte, toename van kraakbeendikte, afname van kale botgebieden, afname van subchondrale botdichtheid en verhoging van collageen type II synthese tegenover vermindering van afbraak.

De behandeling van artrose met gewrichtsdistractie is gestoeld op de hypothese dat artrotisch kraakbeen enige reparatieve capaciteit heeft. Twee belangrijke onderdelen zijn 1) de mechanische ontlasting, welke de reparatie effectiever zou maken en 2) het behoud van intermitterende druk in het synoviale vocht, belangrijk voor voeding van het kraakbeen. Dit laatste wordt bereikt doordat het externe frame een lichte mate van vering heeft en de patiënt toegestaan is met het frame te lopen (Marijnissen et al., 2002). De exacte fysiologie achter de techniek wordt echter nog niet helemaal begrepen (Smith, Beaman, Rozbruch & Glazebrook, 2012).

De vraagstelling voor dit onderzoek luidt als volgt: "*Welke effecten zijn met gewrichtsdistractie bij knie- en enkelartrose aangetoond en bieden deze resultaten nieuwe perspectieven op de behandeling van artrose?"* Hoewel enkelartrose minder vaak voorkomt, is gewrichtsdistractie bij enkelartrose uitvoeriger onderzocht. Daarom is gekozen deze resultaten bij het onderzoek te betrekken.

Methode

Voor de literatuurstudie is gebruik gemaakt van de databanken PubMed, CINAHL, Cochrane Library en Google Scholar. Daarbij is gezocht met de volgende zoektermen, afzonderlijk en in verschillende combinaties: Osteoarthritis, Joint distraction, Distraction, Arthrodiastasis, Arthroplasty, Knee, Ankle.
In totaal kwamen hier 72 artikelen uit naar voren. Vervolgens zijn de gevonden artikelen gescreend op de in- en exclusiecriteria. De gebruikte inclusiecriteria zijn: medisch gediagnosticeerde artrose, onderzoek betreffende knie- en enkelartrose. De gebruikte exclusiecriteria zijn: dieronderzoeken, artikelen van voor 2002, onderzoeken waar distractie niet als behandeling, maar slechts als ondersteuning bij de operatie wordt uitgevoerd, de operatietechniek wordt toegepast bij een niet-

degeneratieve aandoening van de knie/enkel.

Na de screening bleven er 13 trials over, waarvan drie onderzoeken knieartrose betroffen en 10 onderzoeken enkelartrose. Van de 10 onderzoeken over enkelartrose vielen er nog drie af, omdat er geen baseline informatie van de patiënten aanwezig was. Daarnaast zijn er één review betreffende de knie, één systematische review en vijf reviews betreffende de enkel en twee reviews, één proefschrift en één master thesis betreffende gewrichtsdistractie bij artrose in het algemeen geïncludeerd. Deze artikelen zijn beoordeeld aan de hand van de beoordelingslijsten en criteria van het Evidence Based Richtlijnen Overleg (Centraal BegeleidingsOrgaan [CBO], 2007). Zie hiervoor tabel 1 en 2. Met de geselecteerde trials is een synthese uitgevoerd. De reviews worden beschreven in de discussie en worden naast de resultaten van de synthese gelegd.

Tabel 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies (CBO, 2007)

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2 Niveau aanbevelingen op basis van wetenschappelijke literatuur (CBO, 2007)

	Gebaseerd op
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C
Niveau 4	Mening van deskundigen

Resultaten

De 10 geselecteerde artikelen voor de synthese zijn geanalyseerd op inhoud en uitkomstmaten. In één artikel worden twee onderzoeken beschreven (Marijnissen et al., 2002), waarmee het totaal aantal onderzoeken voor de synthese op 11 komt. Zie voor een overzicht van de 11 onderzoeken tabel 3.

De methodologische kwaliteit van de artikelen is overwegend laag, met kleine onderzoeksgroepen en relatief korte follow-up periodes. Daarbij variëren de gebruikte behandelingen. Waar sommige

Tabel 3 De geselecteerde onderzoeken voor de synthese

Ateur (Jaar)	Soort onderzoek	Knie/enkel	Onderzoeksgroep	Leeftijd (jaren)	Interventie	Duur interventie	Follow-up periode	Resultaat	Level of evidence
Intema, Van Roermund (2011) (& Wiegant (2011))*	Open uncontrolled clinical trial	Knie	20	48±11	Distractie	2 maanden	1 en 2 jaar	Verbeterde JSW, kraakbeendikte, kale botgebieden, collageen type II synthese, WOMAC, VAS	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Aly (2011)	Prospective controlled clinical study	Knie	19 controlegroep: 42	39-65 controlegroep: 41-68	Distractie en artroscopische behandeling	4 weken	65 (58-82) maanden controlegroep: 52 (43-72) maanden	Verbeterde pijnscore, loopcapaciteit, JSW, tibiofemorale hoek, ROM	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Deie (2007)	Open uncontrolled clinical trial	Knie	7	42-63	Gescharnierde distractie + beenmergstimulatie	7-12 weken	31 (14-51) maanden	Verbeterde VAS, ROM, JSW, JOA scores	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Saltzman (2012)	Randomized controlled trial	Enkel	Motion groep: 18 Fixed groep: 18	Motiongroep: 42,4(18-53) Fixed groep: 42,7(27-59)	Distractie: gescharnierd en vast	85-95 dagen	2 jaar	Verbeterde AOS en SF-36 scores voor pijn en functioneren. (Motoin>Fixed) ROM geen significante veranderingen	Niveau B Aanbevelings-niveau 3
Intema, Thomas (2011)	Prospective clinical study	Enkel	26	41±9	Distractie	95-95 dagen	2 jaar	Normalisering van de subchondrale botdichtheid (algehele afname, toename bij cystes). Verbeterde AOS scores voor pijn en functioneren. Sterke correlatie tussen toegenomen dichtheid bij cystes en verbeterde AOS scores.	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Tellisi (2009)	Retrospective case series	Enkel	25	43 (16-73)	Gescharnierde dstractie i.c.m. artroscopie, arthrotomie, achillespees verlenging en/of supramalleolaire osteotomie	12 weken	30,5 (12-60) maanden	Verbeterde AOFAS ankle en SF-36 scores voor de meeste patiënten. Geen veranderingen voor ROM en JSW	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Lamm (2009)	Retrospective review of case series	Enkel	3	41 (gemiddeld)	Gescharnierde distractie en completerende operatieve ingrepen	4 maanden (gemiddeld)	13 maanden gemiddeld (allen > 1 jaar)	Subchondrale botdichtheid afname en JSW toename	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Paley (2008)	Retrospective review of case series	Enkel	32	45 jaar (17-62)	Gescharnierde distractie en completerende operatieve ingrepen	17 weken (gemiddeld)	64 (24-157) maanden	Geen veranderingen in ROM en JSW. 78% heeft af en toe milde of middelmatige pijn; 61% neemt nog regelmatig pijnmedicatie; 78% loopt recreatief; 33% kan rennen; 22% gebruikt loophulpmiddelen; 11% is aanzienlijk beperkt; 61% is (erg) tevreden; 33% is niet tevreden; 72% zou de operatie aanraden	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Ploegmakers (2005)	Retrospective clinical study	Enkel	22	37±11	Distractie	15 (12-22) weken	10 (7-15) jaar	73% succes percentage. Verbeterde pijn, functie en klinische status bij de meeste patiënten volgens de van Valburg , AOS en patiënt tevredenheidsscores.	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Marijnissen (2002a)**	Open prospective study	Enkel	57	44+/-11	Distractie en artroscopische debridement	3 maanden	2,8±0,3 jaar	Verbeterde pijn, functie, klinische status en mobiliteitsscores bij 75% van de patiënten. Verbeterde subchondrale botdichtheid en JSW bij de meeste patiënten met subchondrale sclerosis en gewrichtsspleetversmalling voor de operatie.	Niveau C Aanbevelings-niveau 3
Marijnissen (2002b)**	Randomized controlled trial	Enkel	9 controlegroep: 8	44±10 controlegroep: 45±10	Distractie en artroscopische debridement Controlegroep: arthroscopische debridement	3 maanden	1 jaar	Verbeterde pijn, functie, klinische status en mobiliteitsscores bij de meeste patiënten (distractie groep > controlegroep) Verbeterde subchondrale botdichtheid en JSW bij de meeste patiënten met subchondrale sclerosis en gewrichtsspleetversmalling voor de operatie in de distractie groep. Geen radiologische vooruitgang in de controlegroep.	Niveau B Aanbevelings-niveau 3

Afkortingen: JSW: joint space width (gewrichtsspleetbreedte), WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, VAS: visual analogue scale, ROM: range of motion, JOA: Japanese Orthopaedic Association knee score, AOS: ankle osteoarthritis scale, SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey, AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society

* Wiegant et al. (2011) publiceerde de twee jaar follow-up data van het onderzoek van Intema et al. (2011).

** Marijnissen et al. beschrijven twee onderzoeken in hun in 2002 gepubliceerde artikel

onderzoeken alleen distractie toepassen, combineerden andere onderzoeken distractie met o.a. artroscopische debridement, artrotomie, beenmergstimulatie, supramalleolaire osteotomie en achillespeesverlenging. Hierdoor is er minder duidelijk een uitspraak te doen over de toegevoegde waarde van distractie bij artrose.

In slechts drie van de 10 geselecteerde artikelen is vergelijkend onderzoek gedaan. Daarvan zijn er twee randomized controlled trials (RCTs), namelijk Saltzman, Hillis, Stolley, Anderson & Amendola (2012) en Marijnissen et al. (2002). Beide scoren zes punten op de PEDro schaal en hebben daarmee een goede methodologische kwaliteit. Saltzman et al. (2012) onderzochten de effectiviteit van gescharnierde distractie (n=18) ten opzichte van vaste distractie (n=18) bij enkelartrose. Daarmee is er geen vergelijking gemaakt tussen distractie en andere behandelmogelijkheden voor enkelartrose. Marijnissen et al. (2002) deden dit wel. De auteurs onderzochten in een kleinschalige RCT het verschil in uitkomst tussen distractie met artroscopische debridement (n=9) en artroscopische debridement alleen (n=8) als behandeling voor enkelartrose. Naast de RCT beschrijven de auteurs in hetzelfde artikel ook een niet-vergelijkend onderzoek met andere patiënten met enkelartrose (n=57) die distractie en artroscopische debridement ondergaan. Het derde vergelijkend onderzoek is van Aly, Hafez & Amin (2011) en is een open gecontroleerd onderzoek. Hierin onderzochten de auteurs het klinische resultaat van distractie in combinatie met artroscopische lavage en beenmergstimulatie bij knieartrose. De controlegroep ontving alleen een artroscopische behandeling. Er is echter niet weergegeven of de groepen pre-operatief vergelijkbaar zijn. Hierdoor zijn verschillen in resultaten post-operatief moeilijk te interpreteren. Het is niet duidelijk of de verschillen in resultaten te wijten zijn aan de behandeling of aan verschillen tussen de groepen.

De overige zeven artikelen bestaan uit niet-vergelijkende onderzoeken waarin de resultaten van distractie bij knie- of enkelartrose zijn onderzocht. Dit zijn kleinschalige onderzoeken met onderzoeksgroepen van drie tot 57 patiënten.

De uitkomstmaten pijn en functioneren zijn het meest onderzocht, beide in 10 van de 11 onderzoeken. Daarna zijn Range Of Motion (ROM) en gewrichtsspleetbreedte (Joint Space Width (JSW)) het meest onderzocht, respectievelijk in acht en zeven onderzoeken. Vijf onderzoeken hebben naar de subchondrale botdichtheid gekeken. De klinische status, betreffende crepitaties, zwelling en pijn bij onbelast bewegen en bij belasting van het gewricht, en de patiënt tevredenheid zijn respectievelijk in vier en twee onderzoeken onderzocht. Kraakbeen dikte, de tibiofemorale hoek, het percentage kale botgebieden op het gewrichtsoppervlak en collageen type II synthese en afbraak zijn allen één maal onderzocht. Zie hiervoor tabel 4.

Pijn

Pijn is als afzonderlijke uitkomstmaat gemeten, middels de Visual analogue scale (VAS) en de Likert scale, en als onderdeel van uitgebreidere vragenlijsten, waaronder de Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) en de Ankle osteoarthritis scale (AOS). De behaalde resultaten met de uitkomstmaat pijn zijn weergegeven in Tabel 5.

De onderzoeken waarin pijn als uitkomstmaat gemeten is, laten allen na de behandeling met distractie

Tabel 4 De onderzochte uitkomstmaten per artikel

Auteur (jaar)	Knie / enkel	Pijn	Functio-neren	Klinische status	ROM	JSW	Subchondrale botdichtheid	Kraak-been-dikte	Tibio-femorale hoek	% kale botgebieden	Collageen Type II	Patiënt tevredenheid
Intema, Van Roermund (2011) (Wiegant (2011))*	Knie	+	+	+		+	+	+		+	+	
Aly (2011)	Knie	+	+		+	+			+			
Deie (2007)	Knie	+	+		+	+						
Saltzman (2012)	Enkel	+	+		+							
Intema, Thomas (2011)	Enkel	+	+				+					
Tellisi (2009)	Enkel	+	+		+	+						
Lamm (2009)	Enkel					+	+					
Paley (2008)	Enkel	+	+		+							+
Ploegmakers (2005)	Enkel	+	+	+	+							+
Marijnissen (2002a)	Enkel	+	+	+	+	+	+					
Marijnissen (2002b)	Enkel	+	+	+	+	+	+					

* Wiegant et al. (2011) publiceerde de twee jaar follow-up data van het onderzoek van Intema et al. (2011).

een verbetering in pijnscores zien. Opvallend is dat in veel gevallen de pijn tijdens de distractie periode juist toeneemt en vervolgens in de eerste maanden na de behandeling afneemt tot onder de baseline waarde. De pijnafname blijft zich vervolgens doorzetten tot zelfs enkele jaren na de ingreep, waarna het behaalde niveau over het algemeen tot de laatste follow-up behouden blijft. Paley, Lamm, Purohit & Specht (2008) vonden dat na vijf jaar follow-up de resultaten leken te verminderen en schreven dat mogelijk het effect van de behandeling met distractie na 5 jaar afneemt. De andere onderzoeken vonden minder duidelijke verschillen met latere follow-up periodes. Ploegmakers et al. (2005) zagen bij 73% van hun patiënten het behoud van klinische verbetering na gemiddeld 10 jaar.

Tellisi, Fragomen, Kleinmann, O'Malley & Rozbruch (2009) zagen bij 91% (21 van de 23) van de onderzochte patiënten met enkelartrose pijnafname op de American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle score. Gemiddeld was er een verbetering van 15 punten (middelmatige tot ernstige pijn) naar 31 punten (geen tot milde pijn). Voor de behandeling werden echter ook aanvullenden technieken gebruikt als artroscopische debridement en supramalleolaire osteotomie. De resultaten zijn dus niet alleen aan de distractie toe te schrijven.

In vergelijking met debridement alleen lijkt de toevoeging van distractie betere resultaten op te leveren bij knie- en enkelartrose. In de RCT van Marijnissen et al. (2002) bij enkelartrose toonde de distractie groep grotere verbetering op de gemiddelde pijnscores dan de groep zonder distractie, namelijk 47,5% pijnafname ten opzichte van 20% pijnafname ($p<0.03$). Aly et al. (2011) toonden in hun vergelijkend onderzoek bij knieartrose op een vijf punts schaal van 0 tot 4 bij de distractie groep een daling van de gemiddelde score van 2,5 punten naar 0,5 punten. In de controle groep, welke alleen artroscopisch behandeld werd, daalde de score gemiddeld van 1,8 naar 0,8. De relatie tussen de groepen is echter niet weergegeven.

Functioneren

Het functioneren is in alle gevallen middels vragenlijsten gemeten, variërend van eigen gemaakte vragenlijsten tot algemeen gebruikte vragenlijsten als de AOS en de WOMAC en combinaties hiervan. Evenals bij de uitkomstmaat pijn tonen alle onderzoeken een verbetering in functioneren na de behandeling met distractie. Tellisi et al. (2009) zagen bij 17 van de 23 patiënten significante

Tabel 5 Resultaten voor de uitkomstmaat Pijn

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Intema, Van Roermund (2011) (& Wiegant (2011))**	20	VAS (gemiddeld) 100-puntsschaal	73±9	31±26 mm Wiegant: 28±6.0**	p<0.001 Wiegant: p<0.000
Aly (2011)	19	5 puntsschaal (geen, mild, middelmatig, ernstig, zeer ernstig)	10 middelmatig, 7 ernstig, 2 zeer ernstig	11 geen, 6 mild, 2 middelmatig	p<0.004
	Controlegroep 42		12 mild, 27 middelmatig, 3 ernstig	21 geen, 13 mild, 5 middelmatig, 3 ernstig	p<0.163
Deie (2007)	6	VAS (gemiddeld) 10-puntsschaal	9 Spreiding: 8-10	4 Spreiding: 1-10 (onveranderd in 1 geval)	p<0.001
Saltzman (2012)	Gescharnierd: 18	AOS (geen afzonderlijke resultaten voor pijn)	63,1	27,4 (56,6% verbetering)	p<0.01
	Vast: 18		62,8	48,4 (22,9% verbetering)	p<0.02
Intema, Thomas (2011)	26	VAS 100-puntsschaal	60±3%*	35±5%*	p<0.001
Tellisi (2009)	23	AOFAS pijn score: 0-40***	15 (0-20)	31 (20-40)	p<0.005 (voor gehele AOFAS)
Paley (2008)	18	Foot and Ankle questionnaire en eigen opgestelde vragen	–	14 (78%) heeft alleen zo nu en dan middelmatige tot milde pijn 11 (61%) nemen zo nu en dan pijnstillers voor enkelpijn	–
Ploegmakers (2005)	16	Eigen klinische vragenlijst AOS (pijnscore) Patiënt tevredenheid	78±3%* 67±6%* –	30±5%* 25±6%* 13 van de 16 verbetering op pijn	p<0.0001 p<0.002 –
Marijnissen (2002a)	38	Eigen klinische vragenlijst	–	38% afname	p<0.0001
Marijnissen (2002b)	9	Eigen klinische vragenlijst	78,00%*	37,00%*	p<0.003
	Controle groep: 8		Resultaten alleen weergegeven in grafiek	–	–

Afkortingen: VAS: visual analoge scale, AOS: ankle osteoarthritis scale, AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society
* % van maximale pijnscore
** Wiegant et al. (2011) publiceerde de twee jaar follow-up data van het onderzoek van Intema et al. (2011).
*** bij een hogere score is er minder pijn

vooruitgang ten aanzien van het functioneren (p=0.005). Ploegmakers et al. (2002) zagen bij 12 van de 16 patiënten verbetering in functioneren. Hierbij zijn echter de patiënten waarbij door persisterende pijn de behandeling met distractie als mislukt werd beschouwd (n=6) niet in meegerekend. Zie voor een overzicht van de resultaten betreffende het functioneren tabel 6.

Distractie lijkt een toegevoegde waarde te hebben ten opzichte van debridement alleen. Marijnissen et al. (2002) tonen in hun RCT dat waar de distractie groep een verbetering had van gemiddeld 19% naar 61%, de verbetering in de controle groep ongeveer de helft minder was. Bij Aly et al. (2011) lijkt de distractie groep ook meer verbetering te tonen dan de controle groep. Zoals eerder beschreven is de relatie tussen de groepen echter niet weergegeven.

In de vergelijking tussen vaste en gescharnierde distractie bij enkelartrose (Saltzman et al., 2012) toonden beide groepen middels de AOS scores verbetering. Hierin zitten zowel functie als pijn scores inbegrepen. Bij twee jaar follow-up waren de scores voor de gescharnierde distractie groep wel significant beter dan in de vaste groep, namelijk 56,2% verbetering (p<0.01) ten opzichte van 20% verbetering (p<0.02). Hieruit trokken de auteurs de conclusie dat de mogelijkheid van beweging van het gewricht tijdens distractie betere resultaten geeft.

Tabel 6 Resultaten voor de uitkomstmaat Functioneren

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Intema, Van Roermund (2011) (& Wiegant (2011))*	20	WOMAC Afzonderlijke onderdelen niet weergegeven, maar deze verbeterden wel afzonderlijk significant (p<0.001)	55±16	23±21 Wiegant: 22±4.8*	p<0.001 Wiegant: p<0.000
Aly (2011)	19	Loopafstand Moeite met traplopen	10-35 min Allen hadden moeite	32-51 min 14 geen, 5 ervoeren moeite, vooral met trapaflopen.	p<0.000 p<0.002
	Controlegroep 42	Loopafstand Moeite met traplopen	12-23 min 29 ondersteuning nodig	20-31 min 14 ondersteuning nodig	p<0.142 p<0.000
Deie (2007)	6	JOA knee score	56 (55-60)	81 (70-85)	p<0.001
Saltzman (2012)	Gescharnierd: 18	AOS SF-36	63,1 Meer verbetering dan de vaste groep, maar geen data weergegeven	27,4 (56.6% verbetering) –	p<0.01 p<0.05
	Vast: 18	AOS SF-36	62,8 Minder verbetering dan de gescharnierde groep, maar geen data weergegeven	48,4 (22.9% verbetering) –	p<0.02 p<0.05
Intema, Thomas (2011)	26	AOS voor disfunctioneren	67+/-2%	36+/-5%	p<0.001
Tellisi (2009)	23	AOFAS SF-36	55 (29-82) -	74 (47-96) Milde verbetering, geen data	p=0.005 p=0.23
Paley (2008)	18	Foot and Ankle questionnaire 100 puntsschaal Eigen opgestelde vragen	– –	71(44-98) 14 (78%) lopen voor plezier 6 (33%) kunnen rennen 4 (22%) gebruiken loophulpmiddelen 2 (11%) ernstig belemmerd	– –
Ploegmakers (2005)	16	Eigen klinische vragenlijst AOS voor disfunctioneren Patiënt tevredenheid	20+/-4% 74+/-5% -	73+/-6% 32+/-7% 12 van de 16 verbetering in functioneren	p<0.001 p<0.001 –
Marijnissen (2002a)	38	Eigen klinische vragenlijst	–	69% toename	p<0.0001
Marijnissen (2002b)	9	Eigen klinische vragenlijst	19,00%	61,00%	p<0.004
	Controle groep: 8		Resultaten alleen weergegeven in grafiek	–	–

Afkortingen: WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, JOA: Japanese Orthopaedic Association knee score, AOS: ankle osteoarthritis scale, SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey, AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society

* Wiegant et al. (2011) publiceerde de twee jaar follow-up data van het onderzoek van Intema et al. (2011).

Klinische status

Vier onderzoeken hebben naar de klinische status gekeken. Deze werd gemeten met een vragenlijst, waarin de onderdelen crepitaties, zwelling, pijn bij onbelast bewegen en pijn bij belasting van het gewricht opgenomen waren. Intema, Van Roermund et al. (2011) maten door lichamelijk onderzoek in plaats van een vragenlijst. Eén onderdeel verschilde van de andere onderzoeken. Het onderdeel 'pijn bij belasting' was in dit onderzoek 'pijn bij palpatie'. In alle vier de onderzoeken waarin naar de klinische status werd gekeken, werd na één jaar follow-up een duidelijke gemiddelde verbetering gemeten.

In de RCT van Marijnissen et al. (2002) was in de onderzoeksgroep de klinische status na het eerste jaar gemiddeld van 20% naar 69% gestegen. Hoewel de auteurs aangeven dat in de controle groep de verandering minder nadrukkelijk was, zijn van de controle groep geen exacte gegevens weergegeven.

De cijfers in de onderzoeken zijn gemiddelden en van de verschillende onderdelen voor de klinische status zijn geen afzonderlijke gegevens weergegeven (tabel 7).

Tabel 7 Resultaten voor de uitkomstmaat Klinische status

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Intema, Van Roermund (2011)	20	Lichamelijk onderzoek	46±22%	75±24%	p<0.001
Ploegmakers (2005)	16	Eigen klinische vragenlijst	21+/-7%	77+/-6%	p<0.001
Marijnissen (2002a)	38	Eigen klinische vragenlijst	–	120% toename	p<0.0001
Marijnissen (2002b)	9	Eigen klinische vragenlijst	20,00%	69,00%	p<0.005
	Controle groep: 8		–	–	–

Patiënt tevredenheid

Ploegmakers et al. (2005) lieten in het retrospectieve onderzoek naar de effecten van distractie op enkelartrose de patiënten onder andere een patiënttevredenheidsvragenlijst invullen. Van de 16 patiënten ervoeren 12 verbetering in functie en 13 verbetering in pijn ten opzichte van voor de operatie. Voor beide uitkomstmaten waren er twee patiënten die geen verandering aangaven en één patiënt die verslechtering aangaf. Van één patiënt ontbraken de gegevens bij de uitkomstmaat functie. De auteurs vermeldden dat 15 patiënten verklaarden dat ze de operatie weer zouden ondergaan.

In het onderzoek van Paley et al. (2008) gaven 11 van de 18 patiënten (61%) aan tevreden tot erg tevreden te zijn met de uitkomst van de operatie en 13 patiënten (71%) gaven aan de operatie anderen aan te bevelen. Zes patiënten (33%) gaven aan niet tevreden te zijn met de uitkomst. Er is hierbij geen relatie gelegd met andere uitkomstmaten.

Range of motion

De range of motion (ROM) is in acht onderzoeken onderzocht en heeft minder eenduidige resultaten dan de pijn en functie scores. Waar de pijn en functie scores in alle artikelen in meer of mindere mate verbetering tonen, is dit voor de ROM niet het geval. Drie van de acht onderzoeken toonden verbetering op ROM scores, één onderzoek toonde gemiddelde verbetering, maar met individuele

grote verschillen, drie onderzoeken toonden weinig tot geen significante verschillen en één onderzoek toonde verslechtering (tabel 8).

Marijnissen et al. (2002) zagen in hun RCT bij de distractie groep een kleine afname in ROM waar deze in de controle groep onveranderd bleef. Aly et al. (2011) zagen in hun vergelijkend onderzoek bij de distractie groep wel een grotere toename in mobiliteit dan in de controle groep. Daar de relatie tussen de groepen niet weergegeven is, is er echter weinig uitspraak te doen over deze verschillen.

Tellisi et al. (2009) pasten gescharnierde distractie toe bij enkelartrose en zagen over het geheel weinig verandering in de ROM. Bij de vijf patiënten die pre-operatief milde equinus contracturen hadden, werd wel een gemiddelde ROM toename van 10% gemeten. Bij deze patiënten is echter ook achillespeesverlenging toegepast. Er valt dus geen uitspraak te doen over de toegevoegde waarde van distractie op de ROM.

Saltzman et al. (2012) poogden met hun RCT aan te tonen dat gescharnierde distractie bij enkelartrose betere resultaten zou opleveren dan vaste distractie. Hoewel de gescharnierde groep op de AOS inderdaad beter scoorde (tabel 5), werden er bij beide groepen en tussen de groepen geen significante veranderingen en verschillen gemeten ten aanzien van de ROM. De auteurs kwamen tot de conclusie dat het betere resultaat van de gescharnierde groep niet aan de ROM te wijden was en opperden 1) betere schokabsorptie, 2) betere motorcontrole en 3) hogere kwaliteit van het nieuwe weefsel in het gewricht als mogelijke verklaring voor het betere resultaat.

Tabel 8 Resultaten voor de uitkomstmaat Range of Motion (ROM)

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Aly (2011)	19	Actieve flexie Passieve flexie	70-95° 85-120°	110-135° 150-170°	p<0.029 p<0.193
	Controlegroep 42	Actieve flexie Passieve flexie	80-110° 80-120°	100-110° 90-130°	p<0.153 p<0.142
Deie (2007)	6	Gehele ROM	-5°±4 – 111°±5	-5°±3 – 122°±5	p<0.05
Saltzman (2012)	Gescharnierd: 18 Vast: 18	Gehele ROM	–	Geen significante verschillen binnen en tussen de groepen	–
Tellisi (2009)	23	Dorsale flexie Plantair flexie	7° (-5° – 15°) 32° (15° – 50°)	4,3° (0° – 10°) 33° (20° – 40°)	–
Paley (2008)	23	Total Arc of Motion	Gemiddeld 28°	Gemiddeld 27°	–
Ploegmakers (2005)	16	% van de ROM van de contralateralezijde	52+/-7%	Gemiddeld: 34+/-23% toename Toename in 6 gevallen:101+/-38% Afname in 6 gevallen: 16,9+/-6% Onveranderd in 1 geval Ontbrekende data voor 3 gevallen	p>0.39
Marijnissen (2002a)	38	% van de ROM van de contralateralezijde	–	8% toename in ROM t.o.v. baseline	Niet significant
Marijnissen (2002b)	9	% van de ROM van de contralateralezijde	56,00%	46,00%	Niet significant
	Controle groep: 8		–	Geen verandering	–

Joint space width

De gewrichtsspleetbreedte, in het Engels als joint space width (JSW) aangeduid, is een veelgebruikte

uitkomstmaat om aanpassingen binnen het gewricht naar aanleiding van de distractie behandeling te meten. Zeven van de 11 onderzoeken hebben naar de JSW gekeken (tabel 9). Dit wordt gedaan met röntgenfoto's in stand, zodat er een normale belasting op het gewricht is. Wanneer er na de behandeling met distractie meer ruimte ontstaat tussen de botuiteinden in het gewricht, een grotere JSW, wordt er vanuit gegaan dat er zich nieuw weefsel vormt. Wat voor weefsel het om gaat, gezond hyalien kraakbeen of fibrocartilage is op de röntgenfoto niet te zien.

Zes van de zeven onderzoeken tonen in meer of mindere mate een toename in JSW. Eén onderzoek (Tellisi et al., 2009) toonde bij slechts twee van de 23 patiënten een milde JSW toename. Daarbij toonde deze twee patiënten in bijvoorbeeld functie en pijn scores niet meer verbetering dan de andere patiënten.

Aly et al. (2011) zagen bij de patiënten die distractie ondergingen een duidelijke gemiddelde toename in JSW. Bij de groep die alleen debridement als behandeling onderging was de JSW bij follow-up juist iets afgenomen. Marijnissen et al. (2002) zagen in hun RCT een soortgelijk patroon, alleen waren de onderzoeksgroepen erg klein en de verschillen minder nadrukkelijk (tabel 9). In beide onderzoeken van Marijnissen et al. (2002) werden alleen de resultaten van de patiënten die bij baseline in de aangedane zijde meer dan 10% afwijking

hadden ten opzichte van de contralaterale zijde getoond.

De verandering in JSW die werd gemeten in het onderzoek van Marijnissen et al. (2002) toonde een tendens in de loop van de tijd toe te nemen. Bij één jaar follow-up was de JSW verbreding gemiddeld 17%. Bij drie jaar follow-up was deze verbreding gemiddeld met nog eens 10% toegenomen. De patiënten die pre-operatief <10% afwijking hadden in de JSW, toonden gemiddeld bij follow-up geen veranderingen.

Intema, Van Roermund et al. (2011) keken niet alleen naar de gemiddelde JSW toename, maar ook naar de minimale JSW. Met andere woorden, de toename in JSW op het gebied in het gewricht waar deze het dunst is. Naast een toename in gemiddelde JSW nam ook de minimale JSW bij één jaar follow-up toe. Bij twee jaar follow-up was deze toename behouden (Wiegant et al., 2011).

Tabel 9 Resultaten voor de uitkomstmaat Joint Space Width (JSW)

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Intema, Van Roermund (2011) (& Wiegant (2011))*	20	Gemiddelde JSW in het meest aangedane compartiment	2,7±1,7 mm	3,6±1,2 mm	p<0.05
		Minimale JSW	1,0±1,2 mm	1,9±1,3 mm Wiegant: 1,8±0,3 mm*	p<0.01 Wiegant:p<0.03
Aly (2011)	19	Gemiddelde JSW	2,5 mm	4,3 mm	p<0.000
	Controlegroep 42		2,7 mm	2,4 mm	p<0.134
Deie (2007)	6	Gemiddelde JSW	0,4 (0-1,0) mm	1,5 (0-3,0) mm	p<0.05
Tellisi (2009)	23	Gemiddelde JSW	–	In 21 patiënten geen verandering, in 2 patiënten milde verbetering	–
Lamm (2009)	3	Gemiddelde JSW / kraakbeendikte	–	Gemiddeld 0,5 mm toename	-
Marijnissen (2002a)	12	Gemiddelde JSW	47,1±8,6% JSW versmalling t.o.v. contralaterale zijde	Gemiddeld 17% toename in JSW	p<0.04
Marijnissen (2002b)	4	Gemiddelde JSW	1,81±0,32mm	1,96±0,45mm	Niet significant
	controle groep: 4		1,29±0,13 mm	1,16±0,40mm	Niet significant

* Wiegant et al. (2011) publiceerde de twee jaar follow-up data van het onderzoek van Intema et al. (2011).

Subchondrale botdichtheid

Vijf onderzoeken hebben de subchondrale botdichtheid meegenomen in de resultaten. Er wordt gedacht dat veranderingen in de subchondrale botdichtheid een rol spelen bij het weefselherstel waardoor de klinische vooruitgang behaald wordt (Intema, Thomas et al., 2011). Zie voor een overzicht van de resultaten tabel 10.

Marijnissen et al. (2002) maten de subchondrale botdichtheid met de ankle images digital analysis (AIDA) methode, waarbij ze als referentiewaarde een gebied op de tibiale schacht namen. De auteurs vonden in het niet-vergelijkende onderzoek bij de patiënten met pre-operatieve subchondrale sclerosis (n=10) bij één jaar follow-up een gemiddelde afname in botdichtheid van 10%. Bij drie jaar follow-up (n=5) was de botdichtheid gemiddeld met nog eens 7% afgenomen. Net als bij de JSW, werd er bij de patiënten die pre-operatief geen subchondrale sclerosis hadden (n=7) bij follow-up geen verandering in subchondrale botdichtheid gemeten.

Ook in de RCT werd er bij de distractie groep bij de patiënten met pre-operatieve subchondrale sclerosis (n=3) een gemiddelde afname in subchondrale botdichtheid gemeten. In de controle groep (n=6) was er geen verandering in subchondrale botdichtheid.

Intema, Thomas et al. (2011) gebruikten uitgebreid onderzoek met CT scans om de veranderingen in subchondrale botdichtheid te meten bij 26 patiënten met enkelartrose die distractie ondergingen. Metingen werden verricht tot 8 mm onder het gewrichtsoppervlak. Pre-operatief was de botdichtheid het hoogst bij het gewrichtsoppervlak. Verder van het oppervlak werd deze geleidelijk lager. Bij metingen na één jaar was deze verhouding gelijk gebleven, maar was de gemiddelde botdichtheid afgenomen. Ook na twee jaar was deze afname in botdichtheid nog zichtbaar. Op plaatsen in het gewrichtsoppervlak waar de botdichtheid pre-operatief juist laag was (cystes), was er bij metingen na één en twee jaar een toename in botdichtheid. De auteurs concludeerden dat er bij de behandeling met distractie een normalisatie in subchondrale botdichtheid optreedt. Ditzelfde wordt vermeldt door Lamm en Gourdine-Shaw (2009). In dat onderzoek werd naast een gemiddelde afname in subchondrale botdichtheid eveneens een afname in aantal en grootte van subchondrale cystes gemeten.

In het onderzoek van Intema, Van Roermund et al. (2011) naar de effecten van distractie op knieartrose werd de subchondrale botdichtheid gemeten door middel van röntgenfoto's waarin een aluminium wig is opgenomen welke stapsgewijs dikker wordt. De botdichtheid wordt dan weergegeven in aluminium equivalenten. De metingen pre-operatief toonden een hogere subchondrale botdichtheid in het aangedane compartiment van de knie ten opzichte van het contralaterale compartiment. Bij metingen één jaar na baseline was er een afname in botdichtheid meetbaar, waarbij de afname in het aangedane compartiment gemiddeld groter was dan in het contralaterale compartiment.

Samenvattend tonen alle onderzoeken die naar de subchondrale botdichtheid gekeken hebben in meer of mindere mate een algehele afname in subchondrale botdichtheid na de behandeling met distractie. Daarbij lijkt er een normalisatie van de botdichtheid op te treden door juist een toename van de botdichtheid op plekken waar deze te laag is, waarbij het cystes betreft (Intema, Thomas et al., 2011).

In relatie met andere uitkomstmaten vonden Marijnissen et al. (2002) in beide onderzoeken bij de

patiënten met pre-operatieve subchondrale sclerosis die distractie ondergingen een correlatie tussen de subchondrale botdichtheid en pijn (r=0.271, p<0.05) en de klinische status (r=-0.442, p<0.001). Intema, Thomas et al. (2011) vonden met name een sterke correlatie bij follow-up tussen de toegenomen botdichtheid op plekken met cystes dicht aan het oppervlak en de afname in pijn (r=-0.69; p=0.002) en verbetering in functioneren (r=-0.63; p=0.006).

Tabel 10 Resultaten voor de uitkomstmaat Subchondrale botdichtheid

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Intema, Van Roermund (2011)	20	Radiologisch onderzoek met als referentiewaarde aluminium equivalenten	Minst aangedane compartiment: 37±1 mm Meest aangedane compartiment: 41±5 mm	2,6±5 mm afname 5,8±12 mm afname	– p<0.05
Intema, Thomas (2011)	26	CT scans tot 8 mm diepte Gebruikte eenheid: Hounsfield Units (HU)	– – –	Tibia: 23±12% afname Talus: 18±15% afname Toename op gebieden met lage dichtheid op baseline (normalisatie)	p<0.001 p<0.001
Lamm (2009)	3	MRI scans en een meetlat met 0,5 mm incrementen	–	Gemiddeld 0,5 mm afname	-
Marijnissen (2002a)	10	Radiologische vergelijking met een referentiepunt op de tibiale schacht	1,81±0,3 ten opzichte van 1,59±0,3 in de contralaterale zijde	Gemiddeld 10% afname in aangedane zijde	p<0.003
Marijnissen (2002b)	3	Radiologische vergelijking met een referentiepunt op de tibiale schacht	1,57±0,16	1,37±0,10	Niet significant
	controle groep: 6		1,56±0,13	1,55±0,08	Niet significant

Andere uitkomstmaten op weefselherstel

Aly et al. (2011) hebben naar de tibiofemorale hoek gekeken. In de onderzoeksgroep was er bij één jaar follow-up verbetering in de tibiofemorale hoek, bij de controle groep niet. Zie hiervoor tabel 11. In combinatie met de vergrootte JSW concludeerden de auteurs hieruit dat er na de behandeling met distractie nieuw weefsel ontstaat aan de gewrichtsoppervlakken.

Intema, Van Roermund et al. (2011) hebben in hun onderzoek naar de effecten van distractie op knieartrose wat uitgebreider willen kijken naar de effecten op weefselniveau. Naast dat ze pijn, het functioneren, de ROM en de JSW onderzochten, keken ze ook naar de kraakbeendikte, het percentage kale botgebieden op het gewrichtsoppervlak en naar collageen type II synthese en afbraak. De follow-up metingen werden één jaar na baseline gedaan. De twee jaar follow-up metingen werden gepubliceerd door Wiegant et al. (2011). Zie tabel 11. Na één jaar follow-up werd er een toename in met kraakbeen bedekt gewrichtsoppervlak gezien, maar nam de gemiddelde kraakbeendikte niet af. Deze nam juist toe. Bij twee jaar follow-up was er een lichte daling in deze waardes. Er werd in dit onderzoek geen histologische of biologische analyse gedaan om de kwaliteit van het nieuw gevormde kraakbeenweefsel te onderzoeken.

Voor het onderzoeken van de collageen type II synthese en afbraak werden bij de patiënten serum en urine monsters afgenomen. Hieruit bleek dat de synthese en afbraak waardes in de eerste periode van distractie flink stegen en zich na een maand weer normaliseerden. Bij metingen tussen zes maanden en één jaar na baseline werd gemiddeld een toename in collageen type II synthese gemeten tegenover een gemiddelde afname in collageen type II afbraak. Hierbij was er een verschuiving zichtbaar in de verhouding tussen synthese en afbraak in het voordeel van de synthese (p=0.056). Bij de metingen twee jaar na baseline was de verandering in het voordeel van de synthese nog steeds zichtbaar (p<0.003).

Tabel 11 Andere uitkomstmaten op weefselherstel

Auteur	Aantal personen opgenomen in de resultaten	Meetinstrument / Uitkomstmaat	Baseline data	Follow-up	Significantie
Intema, Van Roermund (2011) (& Wiegant (2011))*	20	Gemiddelde kraakbeendikte over het hele gewricht	2,4±0,6 mm	3,0±0,5 mm Wiegant: 2,8±0.1 mm*	p<0.001 Wiegant: p<0.05
		Gemiddelde kraakbeendikte over met kraakbeen bedekt gebied	2,9±0,3 mm	3,1±0,4 mm	p<0.062
		% kale botgebieden op het gewrichtsoppervlak	22±20%	5±9% Wiegant: 8±2%	p<0.001 Wiegant: p<0.004
		Collageen type II synthese	–	103±298% toename**	p=0.060
		Collageen type II afbraak	–	11±39% afname**	p=0.056
Aly (2011)	19	Tibiofemorale hoek (spreidingsmaat)	173-189°	171-174°	p<0.000
	Controlegroep: 42		170-185°	Geen verandering	–

* Wiegant et al. (2011) publiceerde de twee jaar follow-up data van het onderzoek van Intema et al. (2011).
** Hierbij is de follow-up waarde een percentuele verandering vanaf zes maanden na baseline.

Discussie

Pijn en functioneren

Uit dit onderzoek blijkt dat de meest overtuigende resultaten zijn behaald op de klinische uitkomstmaten, namelijk pijn en functioneren. Voor de patiënt zijn dit de meest belangrijke uitkomstmaten, aangezien pijn- en functioneringsklachten de aanleiding zijn voor de behandeling. Toch waren er ook patiënten die geen baat hadden bij de distractie behandeling. In sommige onderzoeken ruim een kwart (Ploegmakers et al., 2005; Marijnissen et al., 2002). In bijna alle gevallen was de reden voor falen persisterende pijn. Er werden in de onderzoeken geen duidelijke patiëntkarakteristieken gevonden welke kunnen voorspellen of patiënten wel of niet baat bij de operatie zouden hebben. Aly et al. (2011) vonden wel een positieve relatie tussen lichaamsgewicht en persisterende pijn na de behandeling . Tellisi et al. (2009) zagen een trend dat oudere patiënten (>60 jaar) iets betere resultaten toonden, maar deze verschillen waren niet significant.

Weefselherstel en het subchondrale bot

Met distractie wordt gepoogd weefselherstel van het artrotische gewricht te bereiken. Iets waarvoor tot nog toe geen behandeling bekend is. De resultaten tonen inderdaad aanwijzingen dat distractie

invloed heeft op weefselstructuren in het gewricht, onder andere de subchondrale botdichtheid en de kraakbeendikte of gewrichtsspleetbreedte. De werking van dit weefselherstel en de relatie met de klinische verbetering is nog niet duidelijk.
Het afnemen van de subchondrale botdichtheid zou kunnen zorgen voor een betere schokabsorptie waardoor het kraakbeen minder belast wordt en kans krijgt te herstellen (Intema, Thomas et al., 2011). Daarnaast kan de verhoogde bot turnover zorgen voor meer afgifte van growthfactors welke kraakbeenherstel stimuleren (Intema, Van Roermund et al., 2011).

Weefselherstel en het kraakbeen

De distractie periode kan voor het kraakbeen de gelegenheid bieden om een herstelproces in gang te zetten welke daarvoor niet mogelijk was. Intema, Van Roermund et al. (2011) duiden dit aan als re-differentiatie van zieke chondrocyten. Dit herstel proces lijkt zich vervolgens na de distractie periode voort te zetten. Dit wordt onder andere zichtbaar in de toegenomen gewrichtsspleetbreedte, waarbij de toename in meerdere onderzoeken tot meer dan een jaar na de operatie voortzette. Over de kwaliteit van het kraakbeen heerst echter nog een discussie. Er is nog geen histologisch onderzoek naar het nieuw gevormde kraakbeen gedaan. Waar sommigen van mening zijn dat het gaat om gezond, hyalien kraakbeen, zijn anderen van mening dat het gaat om fibrocartilage, wat wordt gezien als een soort littekenweefsel. Intema, Van Roermund et al. (2011) suggereren dat de competentie van het gevormde weefsel dat blijkt uit de röntgenfoto's bij volle belasting en de verhoogde collageen type II synthese tegenover afbraak pleiten voor gezond kraakbeen. Lamm en Gourdinne-Shaw (2009) en Tellisi et al. (2009) gaan uit van fibrocartilage en suggereren dat de pijnafname met name het resultaat is van het overdekken van het onderliggende bot of de subchondrale cystes. Tellisi et al. (2009) laten de mogelijkheid open dat er deels hyalien kraakbeen wordt gevormd. Waller et al. (2011) schrijven in hun review dat er mogelijk in de eerste herstelreactie fibrocartilage wordt gevormd en dat er bij langer aanhouden van gunstige omstandigheden in het gewricht ook hyalien kraakbeen wordt gevormd. Voor een antwoord op de vraag of er daadwerkelijk herstel naar gezond, hyalien kraakbeen optreedt bij distractie is er behoefte aan histologisch en biochemisch onderzoek.

Weefselherstel en klinische verbetering

Er lijkt een verband te zijn tussen weefselverandering en klinische verbetering. Het onderzoek van Intema, Thomas et al. (2011) toont een correlatie tussen het afnemen van subchondrale cystes en het afnemen van pijn. Marijnissen et al. (2002) tonen eveneens een verband tussen subchondrale botdichtheid en afname van pijn. Hierbij moet echter een kanttekening geplaatst worden. Namelijk in beiden onderzoeken is het verband alleen aantoonbaar bij patiënten met radiologische afwijkingen. In niet alle onderzoeken werd een duidelijk verband gevonden tussen klinisch herstel en weefselveranderingen, zoals in Intema, Van Roermund et al. (2011). Er is bekend dat pijn en functie klachten bij artrose niet overeen hoeven te komen met radiologische afwijkingen. De kans op pijn wordt wel groter naarmate de radiologische afwijkingen ernstiger zijn (Van Meurs, Bierma-Zeinstra & Uitterlinden, 2009). Er is in de literatuur toenemend bewijs dat weefselstructuren meespelen bij pijnklachten. Brandt, Dieppe en Radin (2009) schrijven dat hoewel er veel structuren in het gewricht

zijn die kunnen bijdragen aan pijn, er bewijs is dat onder andere het subchondrale bot een belangrijke rol speelt in pijn bij artrose.

Visie op distractie vanuit de literatuur

Uit reviews lijkt de gedachtegang naar voren te komen dat distractie een veel belovende techniek bij eindstadium artrose is, waarvan de exacte werking nog niet begrepen wordt. Het is waarschijnlijk het meest geschikt voor jonge, actieve mensen met eindstadium artrose die nog te jong zijn voor een artrodese of gewrichtsvervanging, maar er is behoefte aan grotere onderzoeken en langere follow-up periodes om de werking beter te begrijpen en de in- en exclusiecriteria beter te definiëren (DiDomenico & Gatalyak, 2012; Intema, 2010; Martin, Stewart & Conti, 2007; Segal, Buckwalter & Amendola, 2006).

Er is een toenemende aandacht voor een biomechanische benadering van artrose. Waller et al. (2011) schrijven dat er steeds meer bewijs is dat biomechanische factoren een leidende rol spelen in het ontstaan en de progressie van artrose. Brandt et al. (2009) schrijven dat pogingen tot herstel zullen falen, tenzij er weer een normale mechanische belasting in het gewricht bereikt wordt. Distractie geeft totale ontlasting van het gewricht. Intema, Thomas et al. (2011) zagen hierbij een normalisatie van het subchondrale bot optreden.

Dat ontlasting van het gewricht werkt, is ook met andere behandelmethoden aangetoond, zoals gewichtsreductie, voetzooltjes, braces en osteotomy (Lafeber et al., 2006). Distractie is een intensieve ingreep, volgens Labovitz (2010) een laatste redmiddel voor een artrodese of gewrichtsvervanging, maar de behaalde resultaten dragen bij aan het groeiende bewijs voor een biomechanische benadering van artrose. Volgens Waller et al. (2009) moet er gezocht worden naar minimaal invasieve manieren om op een vroeger stadium in de aandoening de wenselijke mechanische omstandigheden in het artrotische gewricht te bereiken. Dit zou een gewrichtsdestructieve operatie kunnen uitstellen of misschien zelfs onnodig maken

Kanttekeningen aan het onderzoek

De aan de resultaten voorafgaand genoemde kanttekeningen over de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken moeten in acht genomen worden. Dit betreft onder andere de kleine onderzoeksgroepen, relatief korte follow-up periodes en weinig vergelijkend onderzoek. De laatst genoemde is door het ingrijpende karakter van de behandeling moeilijk. Zo is bijvoorbeeld een placebo-behandeling onmogelijk.

De genoemde kanttekeningen worden bevestigd door Smith et al. (2012). De auteurs voerden een systematische review uit naar gewrichtsdistractie bij verschillende enkel aandoeningen en stelden dat voor het gebruik bij enkelartrose er nog te weinig doorslaggevend bewijs is voor aanbevelingen. De auteurs wijden dit met name aan kleine onderzoekspopulaties, korte follow-up periodes en te weinig statistische kracht.

Een andere kanttekening is dat distractie in zeven van de 11 onderzoeken met andere operatieve ingrepen in het gewricht is gecombineerd (tabel 3). Bij één van de vier overige onderzoeken (Ploegmakers et al., 2005) is dit niet duidelijk omschreven. Dit combineren van behandelingen heeft

een grote invloed op de interpretatie van de resultaten. Marijnissen et al. (2002) stellen dat van artroscopische debridement bekend is dat het geen lange termijn effecten heeft voor patiënten met artrose en dat de positieve effecten van de latere follow-ups daardoor met name aan distractie toe te schrijven zijn. Dit moet met enige voorzichtigheid worden gesteld, daar dit niet werkelijk ten opzichte van distractie is onderzocht. Deie et al. (2007), Tellisi et al. (2009), Lamm en Gourdinne-Shaw (2009) en Paley et al. (2008) combineren distractie met intensievere ingrepen, zoals beenmergstimulatie. De auteurs stellen in hun onderzoek dat ze pogen een op maat gemaakte behandeling te geven welke het beste resultaat geeft voor de individuele patiënt. Daarbij is de verwachting dat de distractie op zich verbetering geeft, maar ook betere omstandigheden creëert voor een optimaal effect van de andere ingrepen. De consequentie hiervan voor dit literatuuronderzoek is dat er uit deze onderzoeken maar beperkte conclusies te trekken zijn over de resultaten van de behandeling met distractie op zich.

De geïncludeerde patiënten kozen in meerdere gevallen zelf voor de operatie, omdat ze geen gewrichtsdestructieve operatie wilden ondergaan. Het kan zijn dat de personen die voor deze behandeling kiezen bepaalde gemeenschappelijke karakteristieken hebben die de uitkomst van de behandeling kunnen beïnvloeden.

Daarbij is het mogelijk dat de resultaten niet objectief waargenomen zijn, omdat niet voor alle onderzoeken duidelijk is of er gebruik gemaakt is van blindering. Dit heeft invloed op de interne validiteit van de gegevens.

Als laatste zijn er in sommige onderzoeken alleen gemiddelden samen met het bereik of standaarddeviaties van de resultaten weergegeven. Hierdoor is het niet goed mogelijk om conclusies te trekken over de behandeling op individueel gebied.

Ondanks de tekortkomingen van de verschillende onderzoeken kunnen er wel zinvolle conclusies uit getrokken worden. Van Laar (2012) bevestigt dit in een systematische review naar distractie bij artrose. De auteur beaamt de tekortkomingen, maar stelt eveneens dat de onderzoeken samengenomen overtuigend bewijs leveren dat distractie effectief is bij knie- en enkelartrose.

Conclusie

De resultaten pleiten voor een biomechanische benadering van artrose, waarbij gezocht wordt naar manieren om het artrotische gewricht te ontlasten.

Hoewel de bewijskracht laag is, is er bewijs dat distractie klinische verbetering geeft bij knie- en enkelartrose. Tevens zijn er aanwijzingen dat weefselherstel optreedt. Verder onderzoek is nodig om aan te tonen of gewrichtsdistractie werkelijk het degeneratieve proces van artrose kan omkeren en tot weefselherstel kan leiden, en of dit bijdraagt tot klinische verbetering. Deze onderzoeken zullen gebruik moeten maken van grotere onderzoekspopulaties, vergelijkend onderzoek en histologisch onderzoek.

Referenties

Aly, T.A., Hafez, K. & Amin, O. (2011). Arthrodiatasis for management of knee osteoarthritis. *Orthopedics, 34,* 338-343. doi:10.3928/01477447-20110627-17

Bijlsma, J., Geusens, P.P.M.M., Kallenberg, C.G.M. & Tak, P.P. (2004). *Reumatologie en klinische immunologie.* Houten, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.

Brandt, K.D., Dieppe, P. & Radin, E. (2009). Etiopathogenesis of osteoarthritis. *The Medical Clinics of North America, 93,* 1 – 24. doi:10.1016/j.mcna.2008.08.009

Centraal BegeleidingsOrgaan. (2007). Richtlijnontwikkeling binnen het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, handleiding voor werkgroepleden. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Utrecht

Deie, M., Ochi, M., Adachi, N., Kaijwara, R. & Kanaya, A. (2007). A new articulated distraction arthroplasty device for treatment of the osteoarthritic knee: a preliminary report. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, 23,* 833 – 838. doi: 10.1016/j.arthro.2007.02.014

DiDomenico, L.A. & Gatalyak, N. (2012). End-stage ankle arthritis: arthrodiastasis, supramalleolar osteotomy, or arthrodesis? *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery, 29,* 391 – 412. doi:10.1016/j.cpm.2012.04.010

Harrison, M. & Beaman, D. (2010). Treatment of ankle arthritis with distraction arthroplasty. *Current Orthopaedic Practice, 21,* 229 – 232. doi: 10.1097/BCO.0b013e3181d77ed7

Intema, F. (2010). *Loading and unloading in the development and treatment of osteoarthritis* (Proefschrift, Utrecht Universiteit, Nederland). Geraadpleegd op: http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2010-0916-200239/intema.pdf

Intema, F., Thomas, T.P., Anderson, D.D., Elkins, J.M., Brown, T.D., Amendola, A., . . . Saltzman, C.L. (2011). Subchondral bone remodeling is related to clinical improvement after joint distraction in the treatment of ankle osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage, 19,* 668 – 675. doi:10.1016/j.joca.2011.02.005

Intema, F., Van Roermund, P.M., Marijnissen, A.C.A., Cotofana, S., Eckstein, F., Castelein, R.M., …Lafeber, F.P.J.G. (2011). Tissue structure modification in knee osteoarthritis by use of joint distraction: an open 1-year pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases, 70,* 1441-1446. doi:10.1136/ard.2010.142364

Labovitz, J.M. (2010). The role of arthrodiastasis in Salvaging Arthritic Ankles. *Foot & ankle specialist, 3,* 201 – 204, doi:10.1177/1938640010375212

Lafeber, F.P.J.G., Intema, F., Van Roermund, P.M. & Marijnissen, A.C.A. (2006). Unloading joints to treat osteoarthritis, including joint distraction. *Current Opinion in Rheumatology, 18,* 519 – 525.

Lalonde, K. & Conti, S.F. (2006). Ankle arthritis: Current status of ankle replacement versus fusion and other treatment modalities. *Current Opinion in Orthopaedics, 17,* 117-123.

Lamm, B.M. & Gourdine-Shaw, M. (2009). MRI evaluation of ankle distraction: A preliminary report. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery, 26,* 185 – 191. doi:10.1016/j.cpm.2008.12.007

Loeser, R.F., Goldring, S.R., Scanzello, C.R. & Goldring, M.B. (2012). Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism, 64,* 1697-1707. doi:10.1002/art.34453

Marijnissen, A.C.A., Van Roermund, P.M., Van Melkebeek, J., Schenk, W., Verbout, A.J., Bijlsma, J.W.J. & Lafeber, F.P.J.G. (2002). Clinical benefit of joint distraction in the treatment of severe osteoarthritis of the ankle. Proof of concept in an open prospective study and in a randomized controlled study. *Arthritis & Reumatism, 46,* 2893 – 2902. doi:10.1002/art.10612

Martin, R.L., Stewart, G.W. & Conti, S.F. (2007). Posttraumatic ankle arthritis: an update on conservative and surgical management. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy, 37,* 253 - 259. doi:10.2519/jospt.2007.2404

NIVEL zorgregistraties eerste lijn. (2012). Artrose in de eerste lijn. Geraadpleegd op: http://www.nivel.nl/dossier/artrose-in-de-eerste-lijn

Paley, D., Lamm, B.M., Purohit, R.M. & Specht, S.C. (2008). Distraction arthroplasty of the ankle–how far can you stretch the indications? *Foot & Ankle Clinics, 13,* 471 – 484. doi:10.1016/j.fcl.2008.05.001

Peter, W.F.H., Jansen, M.J., Bloo, H., Dekker-Bakker, L.M.M.C.J., Dilling, R.G., Hilberdink, W.K.H.A., ...Vliet Vlieland, T.P.M. (2010). KNGF-richtlijn: Artrose heup-knie. *Supplement bij het Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie, Jaargang 120, Nummer 1.* Amersfoort, Nederland: De Gans

Ploegmakers, J.J.W., Van Roermund, P.M., Van Melkebeek, J., Lammens, J., Bijslma, J.W.J., Lafeber, F.P.J.G. & Marijnissen, A.C.A. (2005). Prolonged clinical benefit from joint distraction in the treatment of ankle osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage, 13,* 582 – 588. doi:10.1016/j.joca.2005.03.002

Poos, M.J.J.C. & Gommer, A.M. (2009). Neemt het aantal mensen met artrose toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Bewegingsstelsel en bindweefsel\Artrose, 24 juni 2009.

Poos, M.J.J.C., Gommer, A.M., Uiters, E. & Zantinge, E.M. (2009). Hoe vaak komt artrose voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Bewegingsstelsel en bindweefsel\Artrose, 24 juni 2009.

Roos, E.M. & Juhl, C.B. (2012). Osteoarthritis year 2012 in review: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage, 20,* 1477 – 1483. doi:10.1016/j.joca.2012.08.028

Saltzman, C.L., Hillis, S.L., Stolley, M.P., Anderson, D.D. & Amendola, A. (2012). Motion versus fixed distraction of the joint in the treatment of ankle osteoarthritis. A prospective randomized controlled trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Version, 94,* 961 – 970. doi:10.2106/JBJS.K.00018

Segal, N.A., Buckwalter, J.A. & Amendola, A. (2006). Other surgical techniques for osteoarthritis. *Best Practice & Research, Clinical Rheumatology, 20,* 155 - 176. doi:10.1016/j.berh.2005.09.009

Smith, N.C., Beaman, D., Rozbruch, S.R. & Glazebrook, M.A. (2012). Evidence-Based indications for distraction ankle arthroplasty. *Foot & Ankle International, 33,* 632 - 636. doi:10.3113/FAI.2012.0632

Tellisi, N., Fragomen, A.T., Kleinmann, D., O'Malley, M.J. & Rozbruch, S.R. (2009). Joint preservation of the osteoarthritic ankle using distraction arthroplasty. *Foot & Ankle International, 30,* 318 – 325. doi:10.3113/FAI.2009.0318

Van der Kraan, P.M. (2012). Osteoarthritis year 2012 in review: biology. *Osteoarthritis and Cartilage, 20,* 1447 – 1450. doi:10.1016/j.joca.2012.07.010

Van Laar, A.M. (2012). *Joint distraction in the treatment of degenerative articular cartilage damage* (Master thesis, Utrecht Universiteit, Nederland). Geraadpleegd op: http://igitur-archive.library.uu.nl/student-theses/2012-0813-200537/Review%20Klinisch.pdf

Van Meurs, J.B.J., Bierma-Zeinstra, S.M.A. & Uitterlinden, A.G. (2009). Wat is artrose en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Bewegingsstelsel en bindweefsel\Artrose, 24 juni 2009

Waller, C., Hayes, D., Block, J.E. & London, N.J. (2011). Unload it: the key to the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 19,* 1823 – 1829. doi:10.1007/s00167-011-1403-6

Wiegant, K., Van Roermund, P.M., Intema, F., Marijnissen, A.C., Cotofana, S., Eckstein, F., . . . Lafeber, F.P. (2011). 67 Structural tissue changes and prolonged clinical improvement by joint distraction in treatment of end-stage knee osteoarthritis; the 2 year follow-up. *Osteoarthritis and Cartilage, 19 Supplement 1,* p. S32. doi:10.1016/S1063-4584(11)60094-0