



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

#CAGROAD2019



GREATER COPENHAGEN

HEALTH • SCIENCE • PARTNERS

- Københavns Universitet
- Region Hovedstaden
- Region Sjælland
- DTU

Skal fremme samarbejdet mellem forskning, klinisk praksis og uddannelse.

Kernen er Clinical Academic Groups: CAGs

- Et formandskab
 - 10 key members
 - Andre medlemmer
-
- Forbedre patienters behandling og skabe samfundsmaessig værdi



ROAD

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

VISION

Forbedret livskvalitet
for mennesker med artrose



Fysisk træning



Medicin



Vægttab



Kirurgi



PARTNERSKAB



KØBENHAVNS
UNIVERSITET



Faculty of Health and
Medical Sciences



Faculty of Science



Technical University of Denmark



LUND
UNIVERSITY



NDORMS
NUFFIELD DEPARTMENT OF ORTHOPAEDICS,
ORTHOPAEDIC SURGERY AND MUSCULOSKELETAL SCIENCES
Medical Sciences Division



SAHLGRENSSKA ACADEMY
DEPARTMENT OF ORTHOPAEDICS



DET NATIONALE FORSKNINGS-
OG ANALYSECENTER FOR VELFÆRD



The Danish
Rheumatism Association



Region
Hovedstaden



Hvidovre
Hospital



Clinical Orthopaedic Research Hvidovre
Copenhagen University Hospital



Bispebjerg
Hospital



The Parker Institute



ROAD

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Debat med Karin Friis Bach

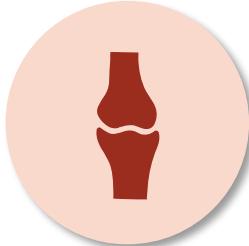
- Formand for Danske Regioners Sundhedsudvalg
- Næstformand i Region Hovedstaden
- Formand for Dansk Selskab for Patientsikkerhed



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Henning Bliddal

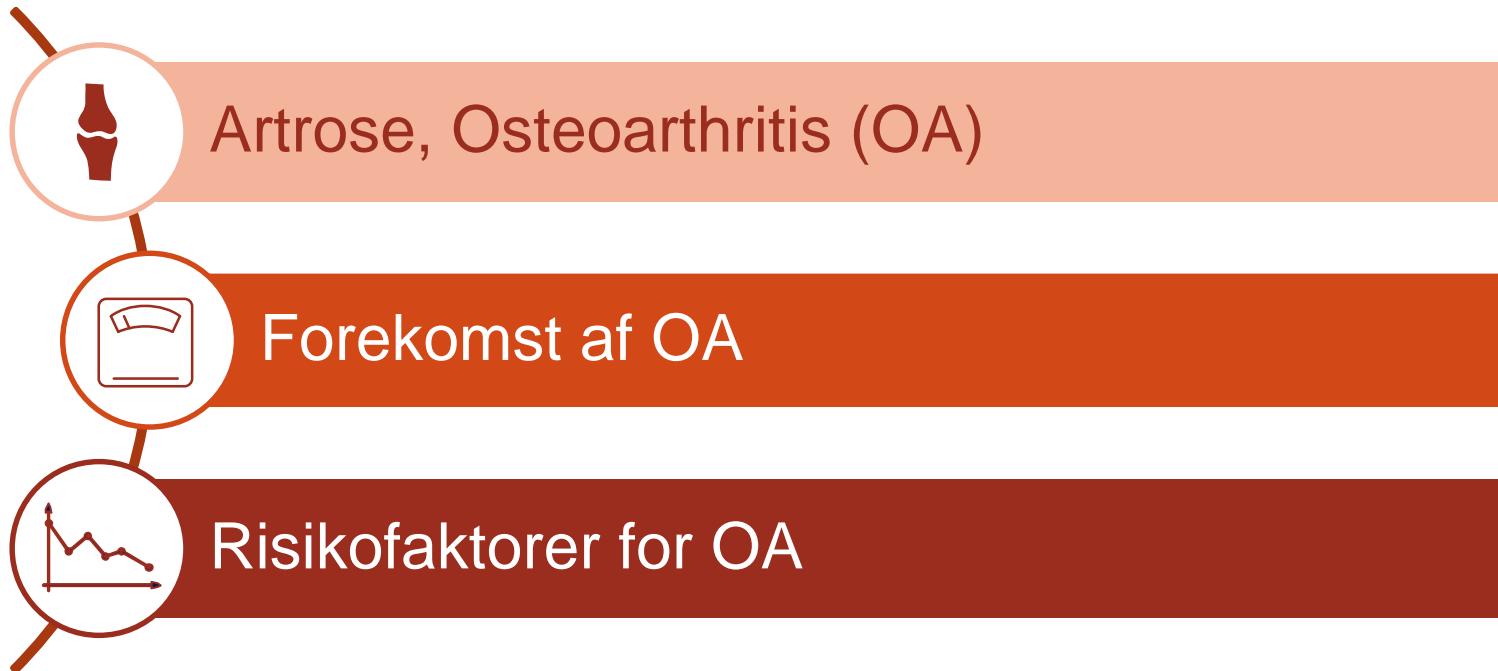


Knæartrose: Definition og risikofaktorer

Professor Henning Bliddal, MD, DMSC

*The Parker Institute, Copenhagen University Hospital,
Bispebjerg og Frederiksberg CPH Denmark*

Session outline



Artrose definition

A heterogenous group of conditions that lead to joint symptoms and signs which are associated with defective integrity of articular cartilage, in addition to related changes in the underlying bone and at the joint margins

Kriterier for idiopatisk knæOA



Knæsmærter + mindst 1 af 3:

Alder > 50 år

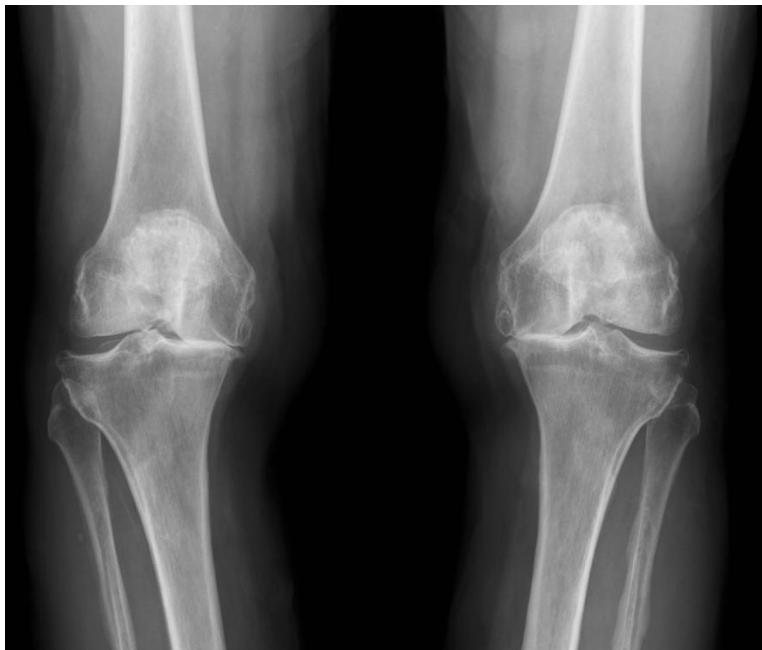
Morgenstivhed < 30 min

Skurren (crepitation)

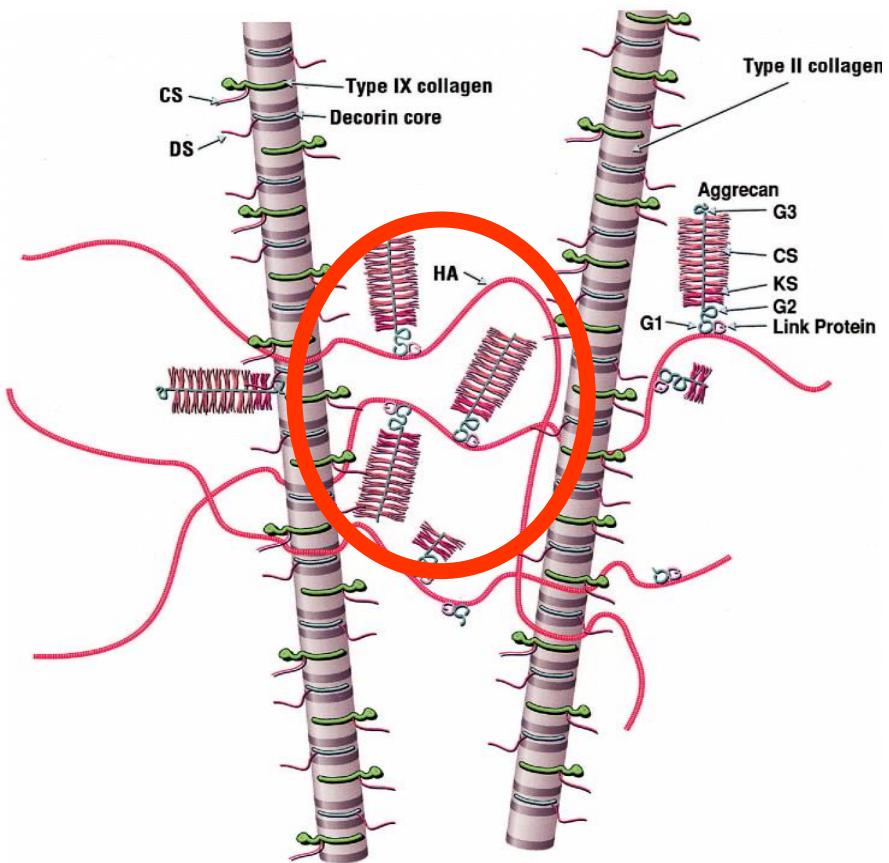
Osteofyt

Altman et al. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-1049, Glyn-Jones et al. *Lancet* 2015:386:376-87

OA: Røntgen, graduering



- Grade 1: uncertain changes, osteophyte beginning to form
- Grade 2: light changes, definite osteophyte formation
- Grade 3: Moderate changes, osteophytes + joints space narrowing
- Grade 4: Severe changes, osteophytes + abolished joints space (bone-on-bone)

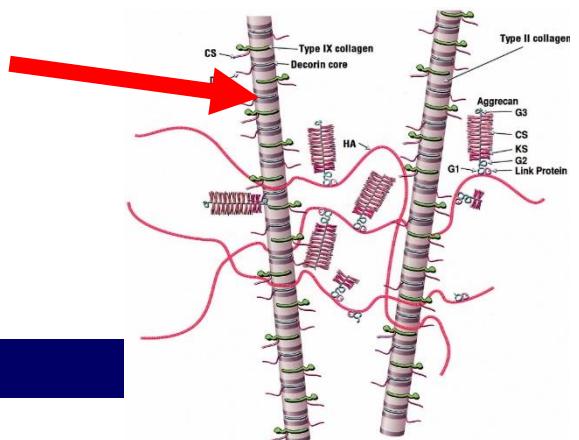


Bruskens matrix består af kraftige bjælker
med fyld imellem

Din brusks kollagen skal holde din tid ud

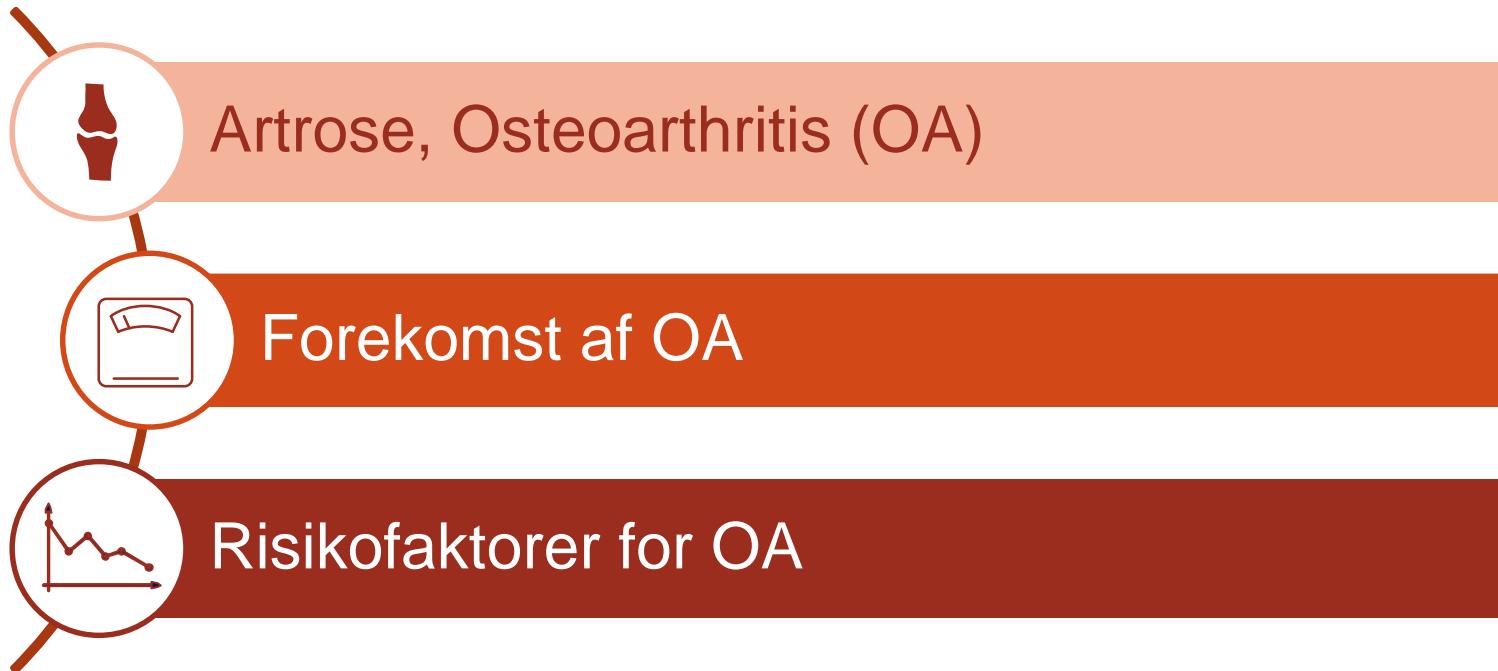
Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage

Katja M. Heinemeier,^{1,2} Peter Schjerling,¹ Jan Heinemeier,³ Mathias B. Møller,¹
Michael R. Krogsgaard,⁴ Tomas Grum-Schwensen,⁵ Michael M. Petersen,⁵ Michael Kjaer^{1*}

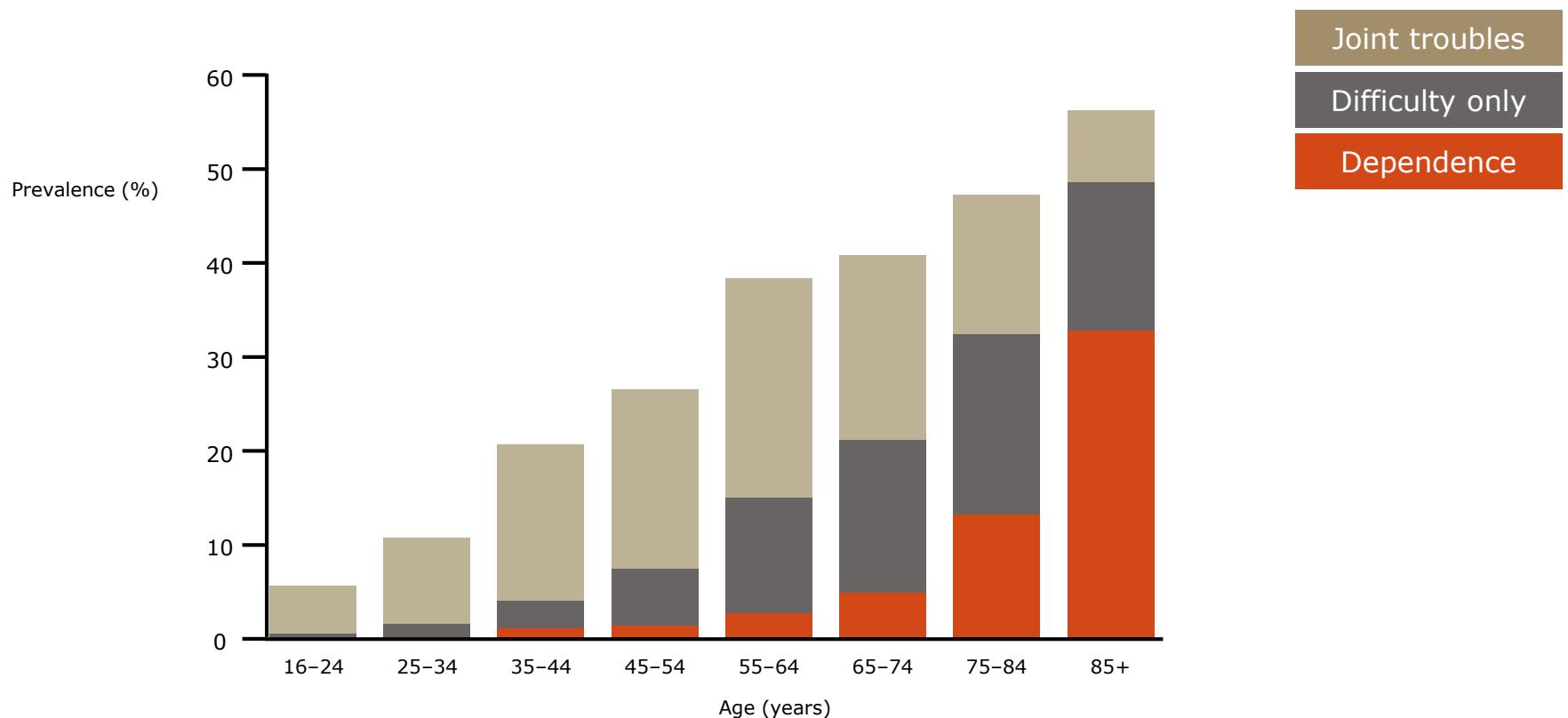


Heinemeier 2016 Sci Tranl Med 8:346

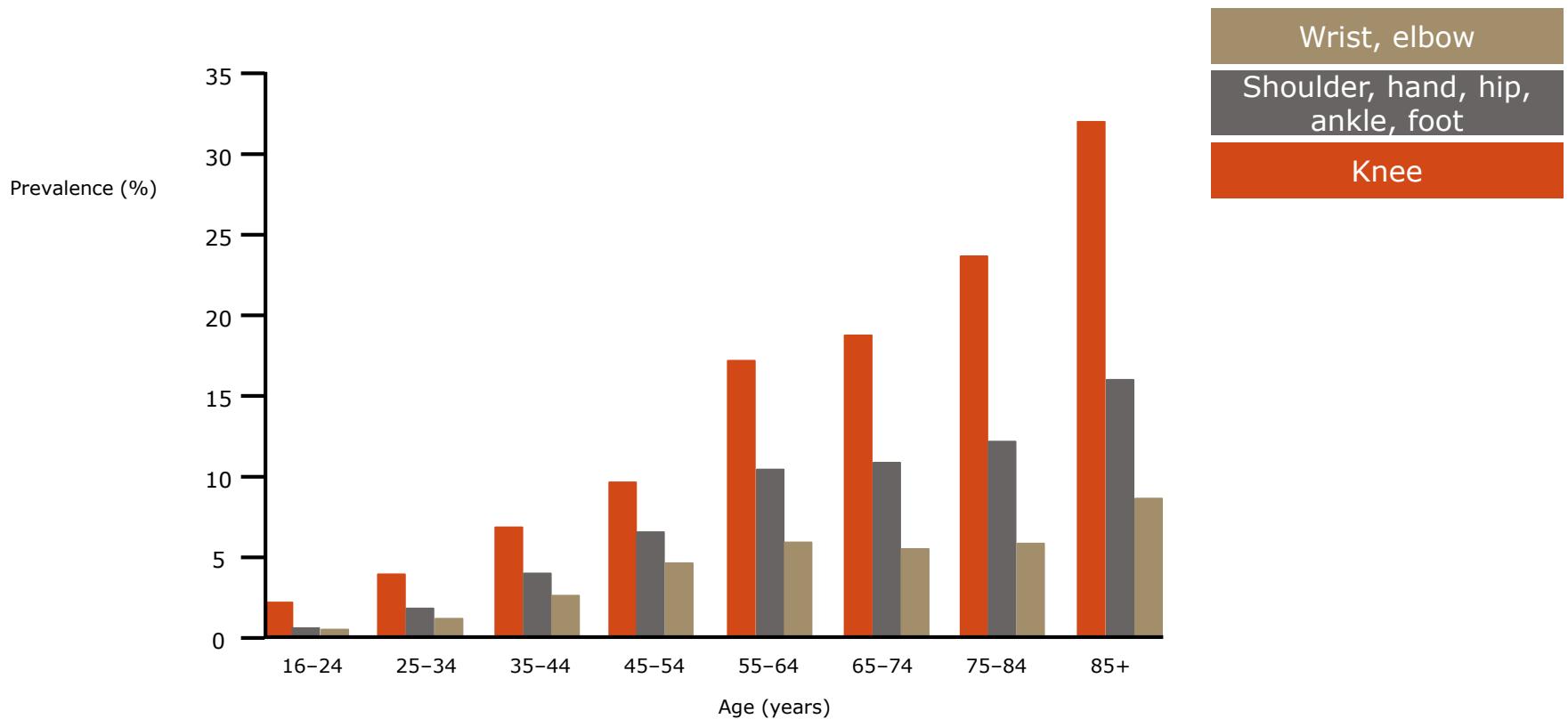
Session outline



Joint troubles increase with age



In the end, it's all about knees

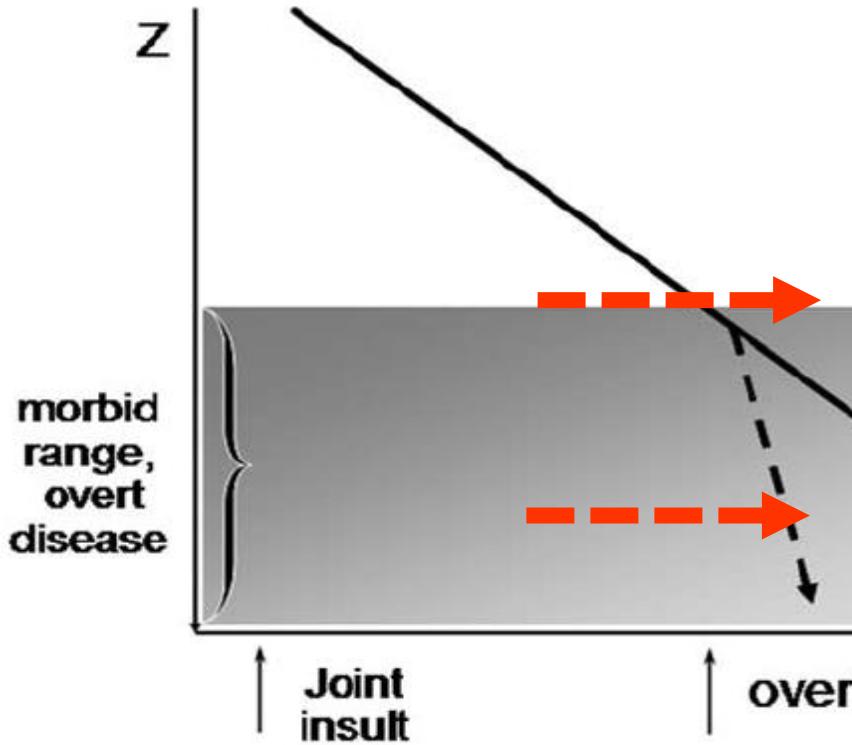


Knee problems in the population > 55 years old

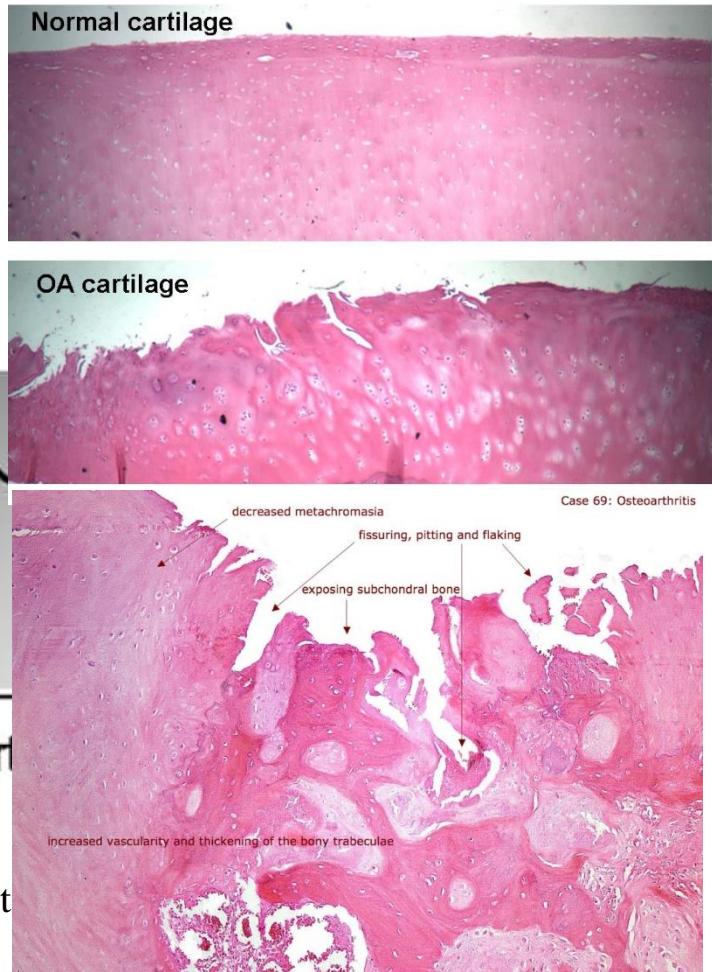
25% of people over the age of 55 will report a significant episode of knee pain in the past year

10% of adults aged over 55 are affected by painful knee osteoarthritis associated with mild to moderate disability

OA development



Histology of Human Normal and Osteoarthritic Cartilage



Lohmander & Felson Osteoarthritis Cart

OA: Billeder gør ikke (altid) ondt



radiologisk grad (Kellgren)

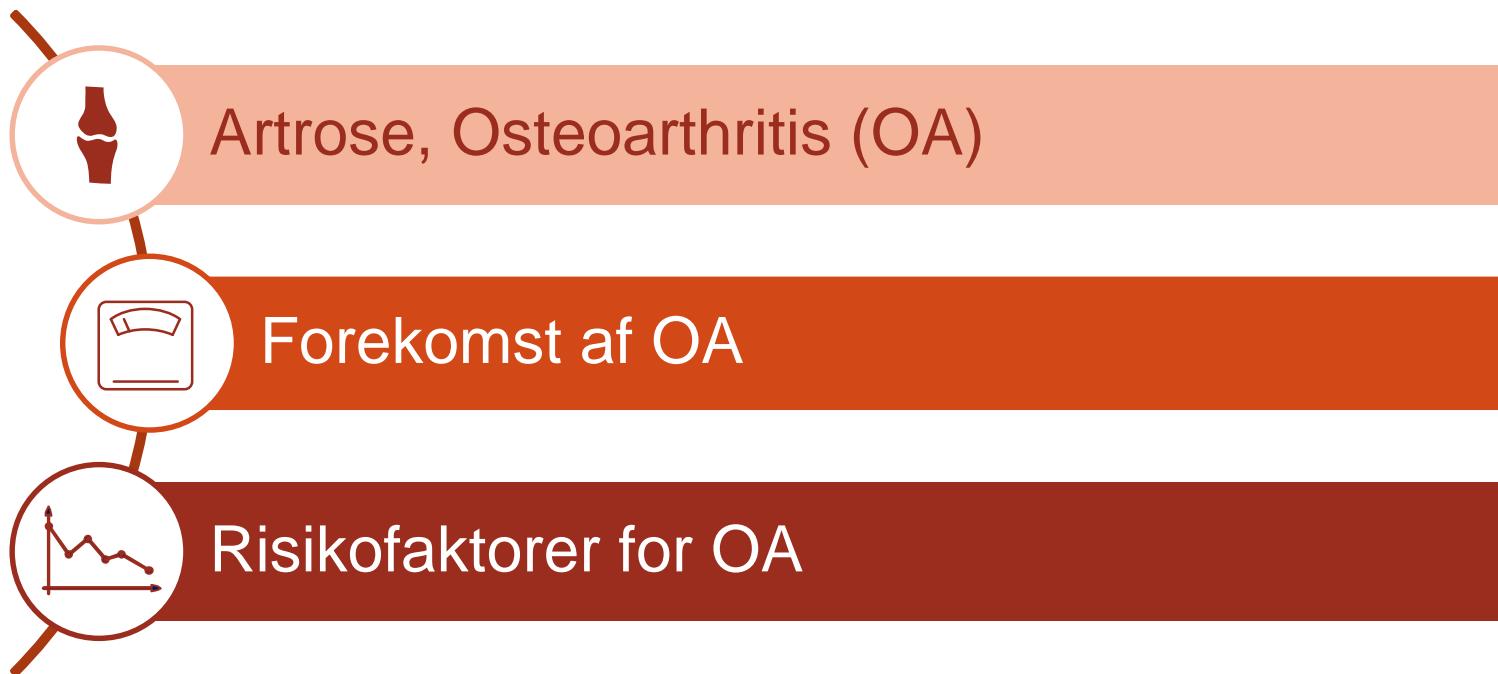
0 1 2 3-4

% knæ-

klager 11 6 14 43

Bagge et al. *Ann Rheum Dis* 1991;50:535-9

Session outline



KnæOA - risiko

Kvinder med BMI
>27:
Risiko for knæOA
øges med 15% per
BMI point.²

Table 2. Lifetime risk probabilities and 95% CIs for symptomatic knee OA, stratified and overall*

| | Lifetime risk percentage (95% CI) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Stratified | |
| Men | 39.8 (32.2–47.3) |
| Women | 46.8 (41.2–52.5) |
| Race | |
| Black | 50.1 (41.8–58.4) |
| White | 43.8 (38.4–49.1) |
| Education† | |
| Less than high school | 43.5 (37.5–49.5) |
| High school completed | 51.9 (42.2–61.6) |
| Greater than high school | 34.8 (25.8–43.8) |
| BMI, kg/m ² † | |
| <25 (underweight and normal weight) | 30.2 (23.0–37.4)‡ |
| 25–<30 (overweight) | 46.9 (39.3–54.5)§ |
| ≥30 (obese) | 60.5 (53.0–68.1) |
| History of knee injury† | |
| No | 42.3 (37.2–47.4) |
| Yes | 56.8 (48.4–65.2)¶ |
| Overall | 44.7 (40.0–49.3) |

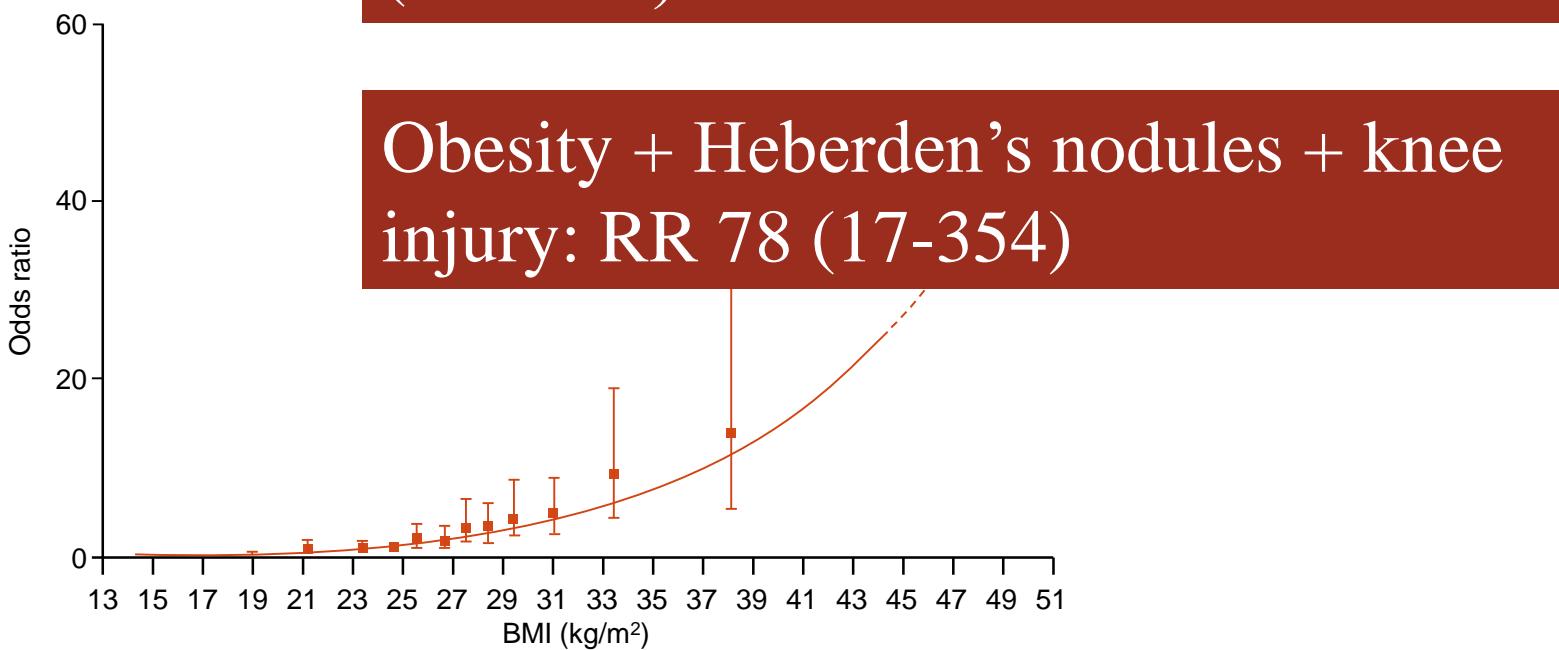
* Symptomatic knee OA is Kellgren/Lawrence scale radiographic grade ≥2. 95% CI = 95% confidence interval; OA = osteoarthritis; BMI = body mass index.

1. Murphy et al. Arth Care Res 2008; 59:1207-13;

2. Anderson & Felson. Am J Epidemiol 1988;128:179–89

KnæOA – risiko efter skade

Meniscectomy + $\text{BMI} \geq 30$: OR ∞
 $(13.3 - \infty)$



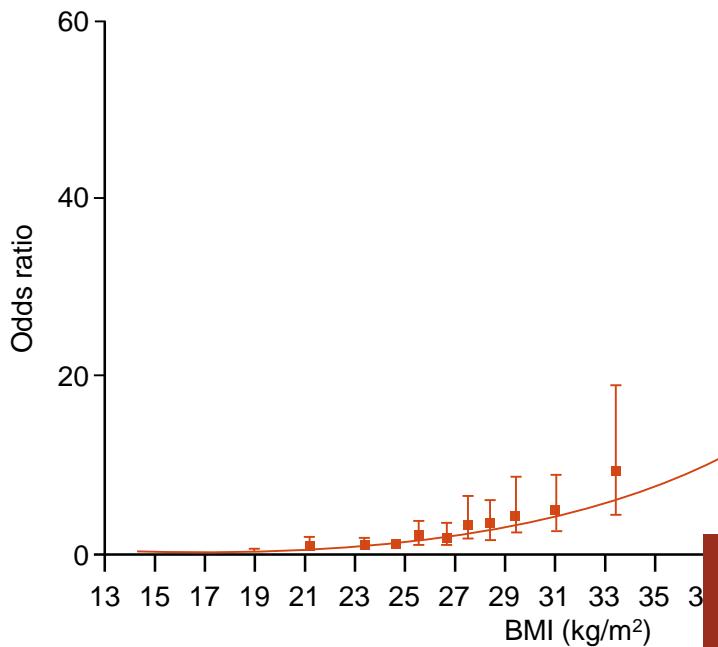
Obesity + Heberden's nodules + knee
injury: RR 78 (17-354)

Total knæalloplastik – knæartrosen endeligt

10,000 people in DK have a knee replacement for OA per year

50% of people in the Western World having a knee replacement have $\text{BMI} \geq 30$

KnæOA – risiko efter skade



Et væggtab ved $\text{BMI} > 30$ på 5 kg
ville reducere TKA med 24%



Kvinde

Anden OA

Alder

Fedme

(Ringe
muskelstyrke)

Mand

Vægtab

(Rygning)

Ledbånds-
skader

Brud

Aflejrings-
sygdomme

Reumatoid
artrit

Risiko for
knæOA

Malalignment

Psoriasis
artrit

Gout

Pseudo-
gout



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Kristian Thorborg

Forebyggelse af muskuloskeletale skader



Kristian Thorborg, PhD, Professor

Unge med knæsmerter

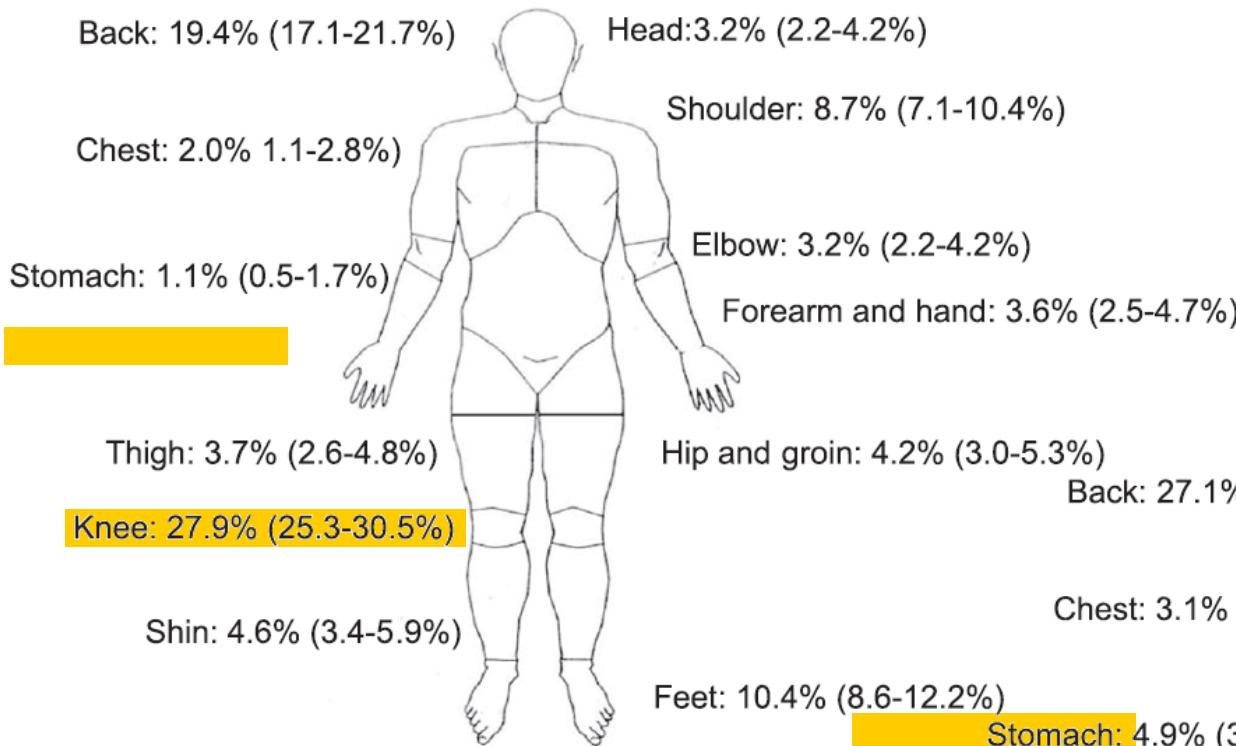
Unge med knæsmærter

Hvorfor er det vigtigt?

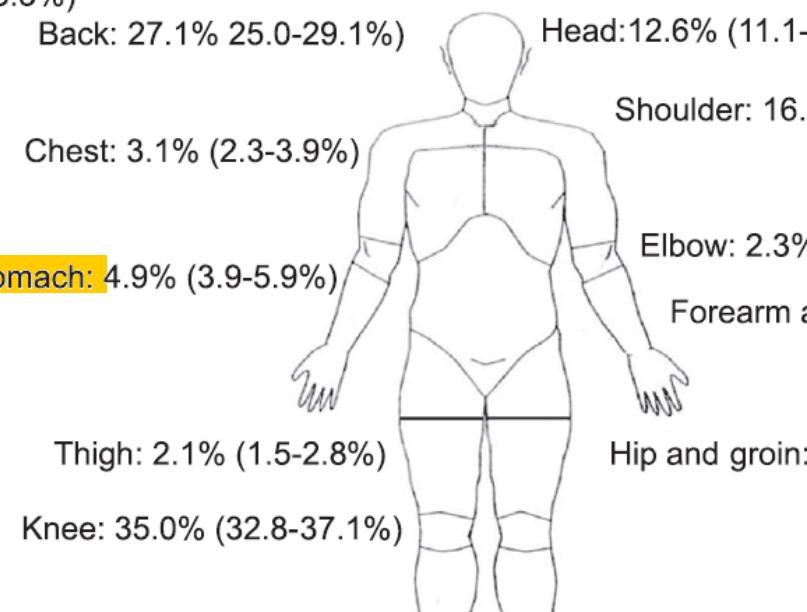
| Body region | % of all adolescents reporting region-specific pain with any frequency |
|--------------------|---|
| Knee, n = 953 | 32.3 (30.6-34.0) |
| Back, n = 713 | 24.1 (22.6-25.7) |
| Shoulder, n = 393 | 13.3 (12.1-14.5) |
| Foot, n = 341 | 11.5 (10.4-12.7) |

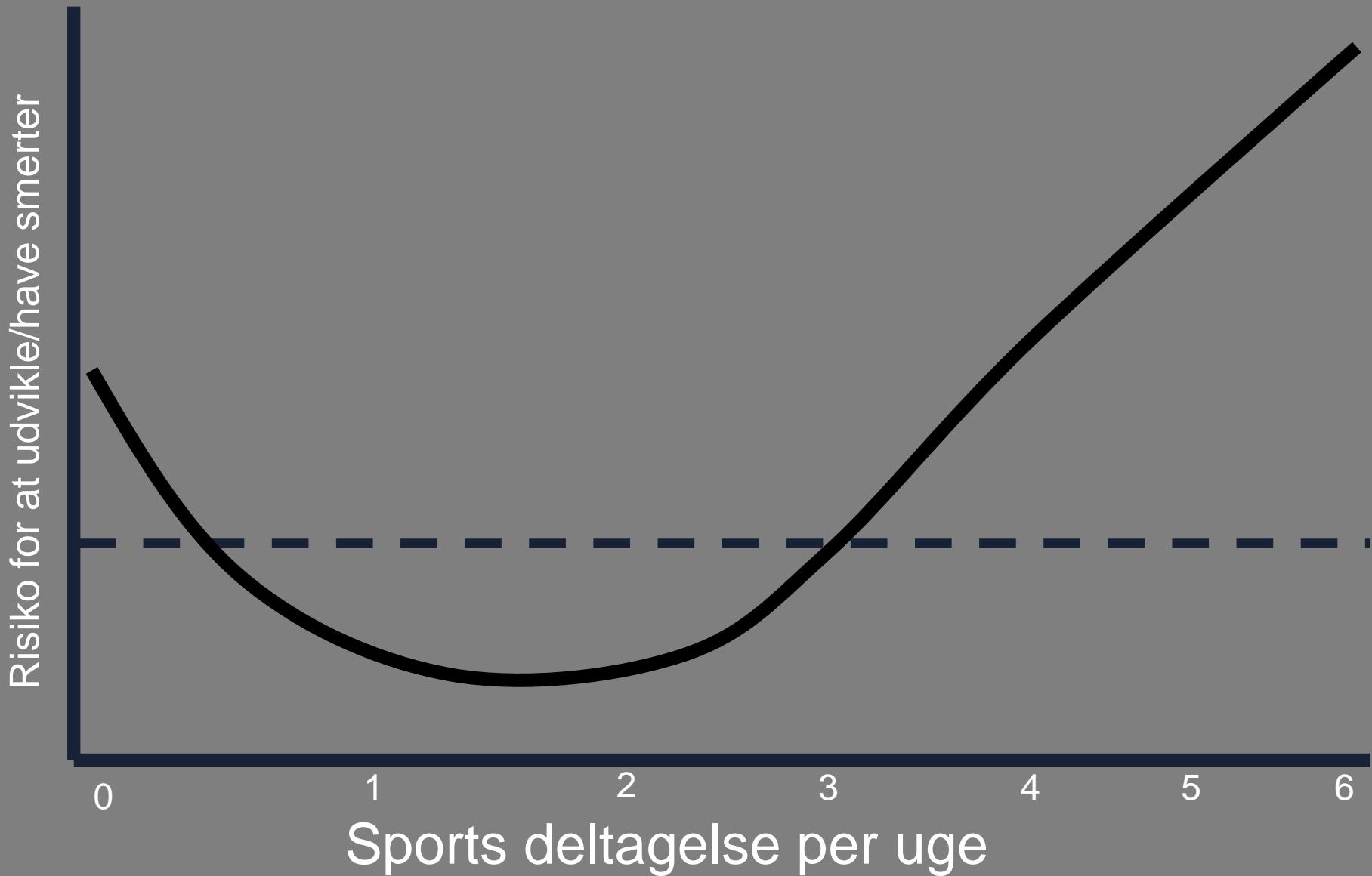
Hvor har de unge ondt?

Male



Female





Rathleff et al. 2013 BMC Pediatrics; Kamada et al. 2016 PAIN
Rathleff et al. 2013. DMJ



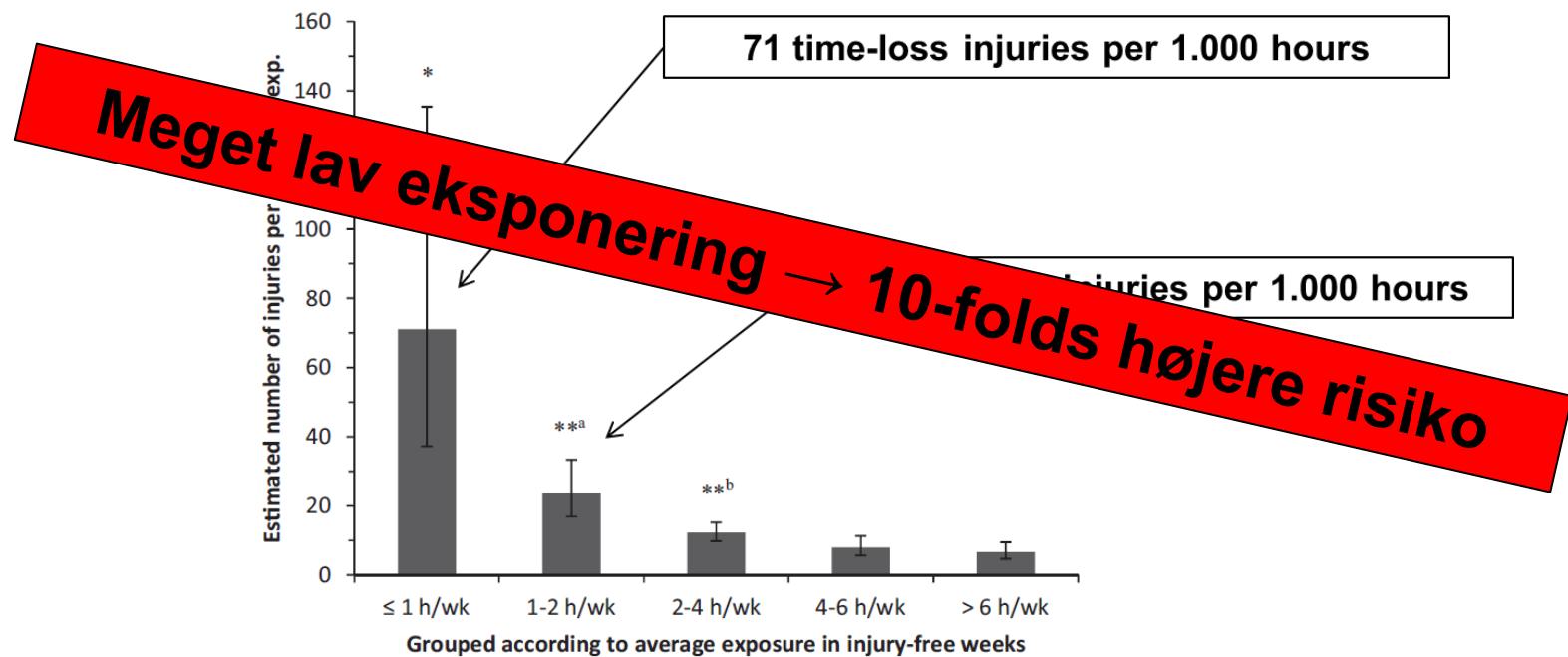
Risk-factors for time-loss injury

High Injury Incidence in Adolescent Female Soccer

Mikkel Bek Clausen,^{*†‡} MHSc, Mette Kreutzfeldt Zebis,^{†‡§} PhD, Merete Møller,^{||} MHSc, Peter Krstrup,^{¶#} PhD, Per Hølmich,[†] MD, Niels Wedderkopp,^{**} PhD,

Lars Louis Andersen,^{†‡} PhD, Karl Bang Christensen,^{†‡} PhD, and Kristian Thorborg,[†] PhD
Investigation performed at Amager Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Injury risk associated w/ average exposure





High Injury Incidence in Adolescent Female Soccer

Mikkel Bek Clausen,^{*†‡} MHSc, Mette Kreutzfeldt Zebis,^{†‡§} PhD, Merete Møller,^{||} MHSc,

Peter Krstrup,^{¶#} PhD, Per Hölmich,[†] MD, Niels Wedderkopp,^{**} PhD,

Lars Louis Andersen,^{†‡} PhD, Karl Bang Christensen,^{†‡} PhD, and Kristian Thorborg,[†] PhD

Investigation performed at Amager Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

TABLE 1
Injury Incidence Rates^a

| Variable | Injuries, n (%) | Exposure, h | Incidence Rate (95% CI) |
|-------------------|--------------------|-------------|----------------------------|
| All injuries | 424 (100.0) | 27,746 | 15.3 (13.1-17.8) |
| No time loss | 155 (36.6) | 27,746 | 5.6 (4.5-7.0) |
| Time loss | 269 (63.4) | 27,746 | 9.7 (8.2-11.4) |
| Acute | | 27,746 | 6.2 (5.2-7.3) |
| Training | | 27,746 | 6.2 (5.2-7.3) |
| Match | 125 (29.3) | 27,746 | 4.5 (3.2-5.2) |
| Overuse time loss | 97 (22.9) | 27,746 | 3.5 (2.7-4.5) |

~2 skader per spiller per sæson

^aIncidence rate is given as the number of injuries per 1000 hours of exposure.

Fodbold er ikke bare sundt!

Knee injuries are a major problem (Clausen et al., 2014)

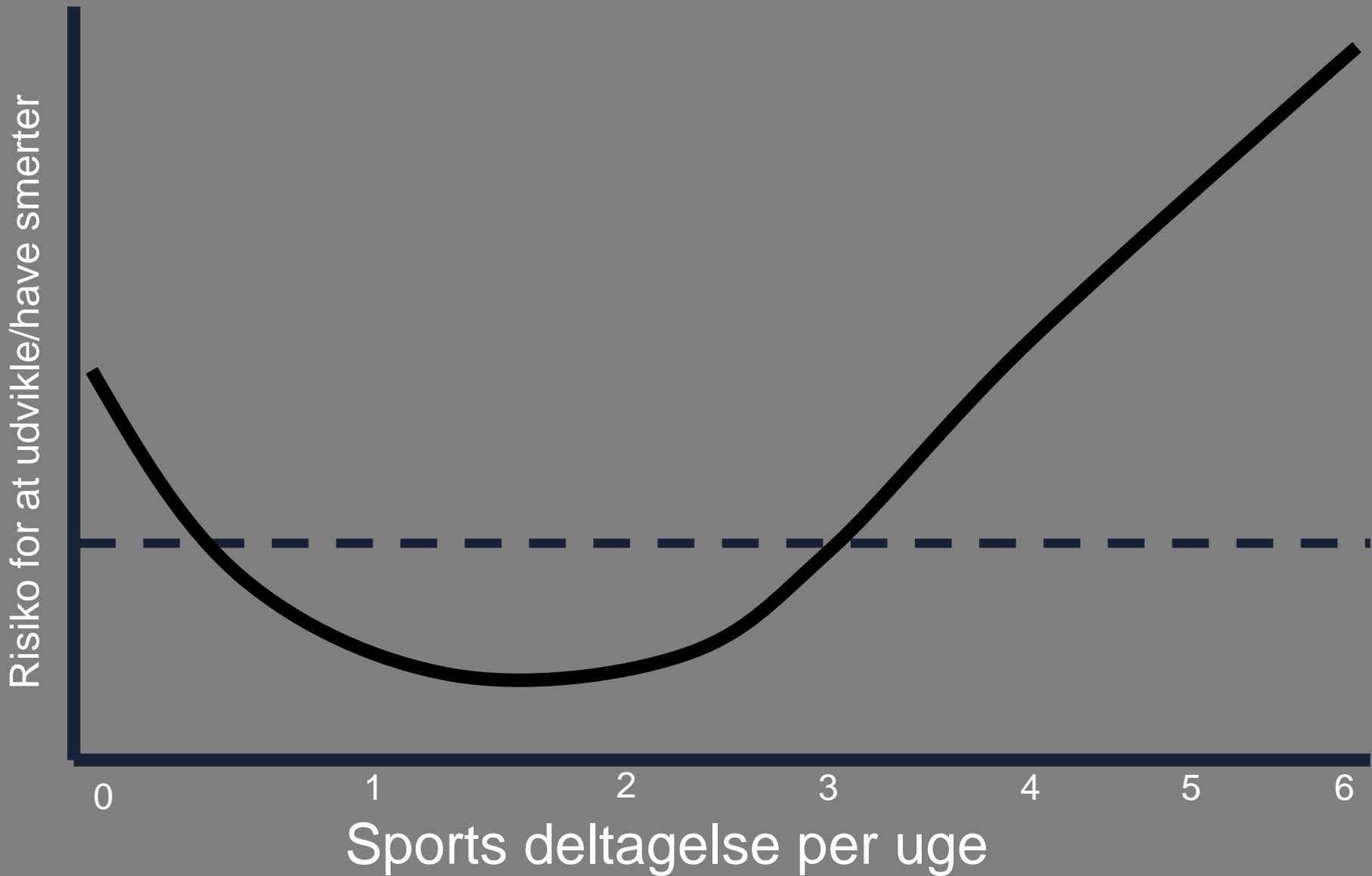
Alvorlig skade

Tal

≥4 uger væk fra fodbold pga. skade

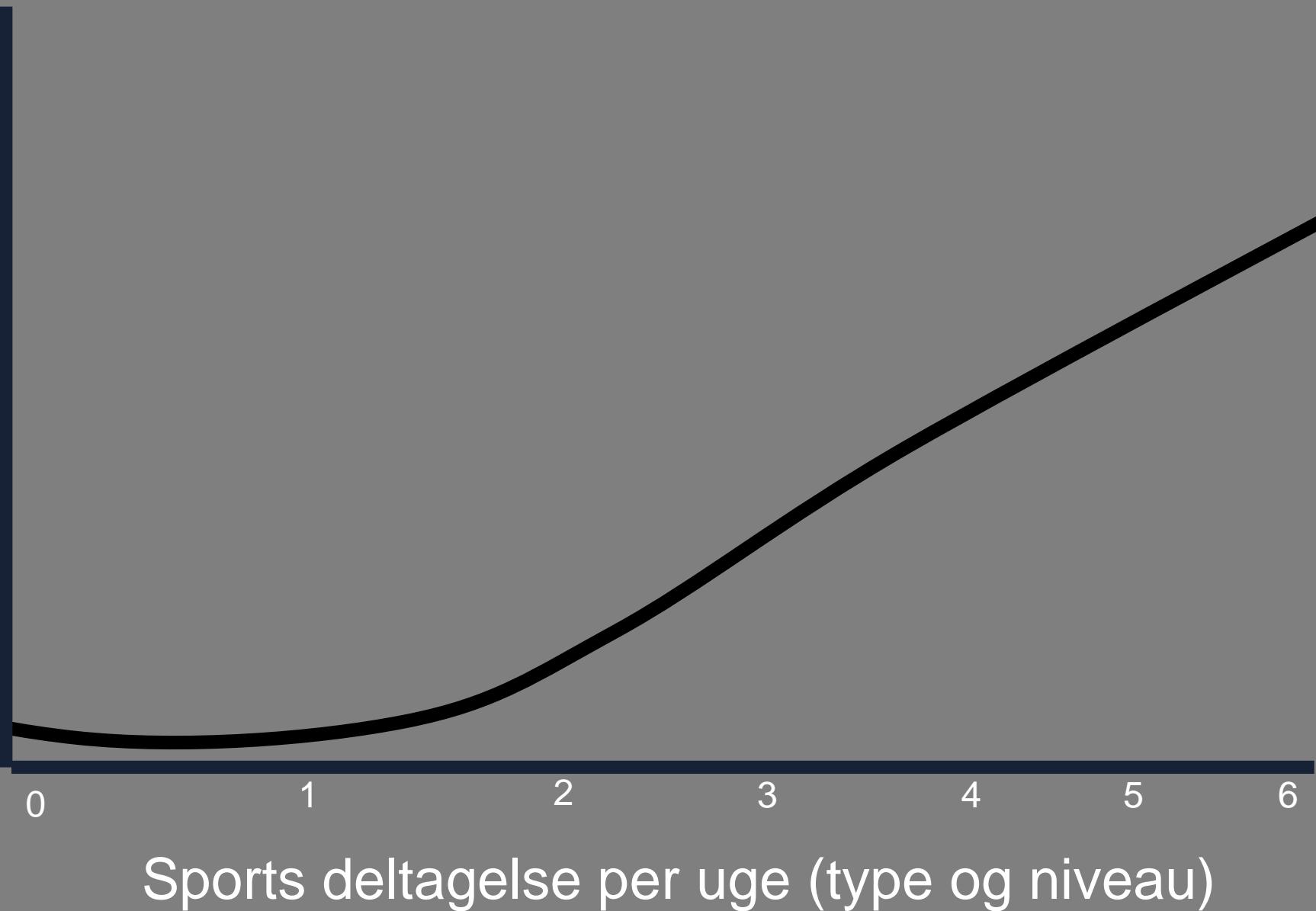
| | region | | (CI _{95%}) | rate ratio | (≥4 weeks absence) |
|----------------------|---------|----|----------------------|---------------|--------------------|
| Lower extremities | Knee | 68 | 25% (20-30%) | 2.5 (1.9-3.1) | 16% |
| | Acute | 44 | | 2.1) | 14% |
| | Overuse | 24 | | 1.3) P<0.01 | 21% |





Rathleff et al. 2013 BMC Pediatrics; Kamada et al. 2016 PAIN
Rathleff et al. 2013. DMJ

Alvorlige knæskader



Alvorlige skader i fodbold!

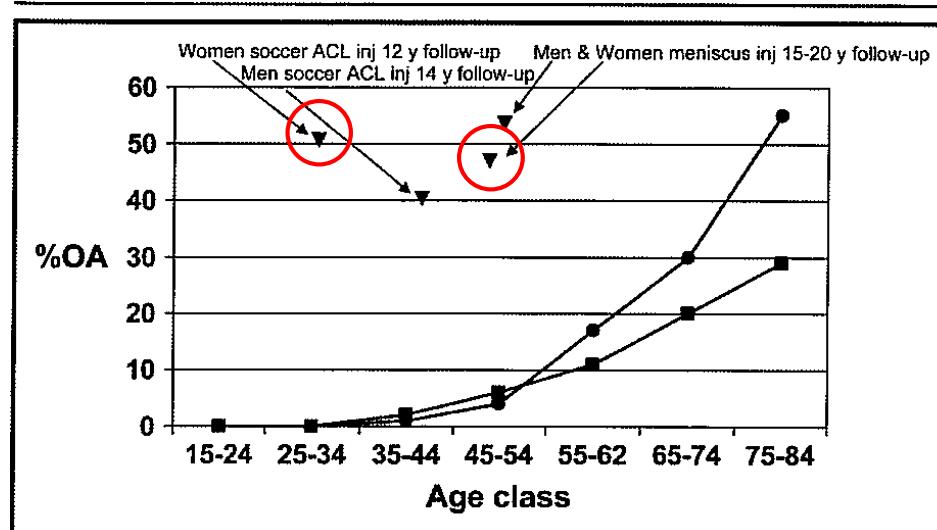
Menisk and ACL skade



Konsekvenser af alvorlige knæskader

Tidlige **ACL eller menisk skade** associeret med tidlig knæ-artrose (røntgen verificeret)

Figure 1. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis in population and after injury



Kindly provided by Stefan Lohmander, Department of Orthopedics, Lund, Sweden. From [10**,11,12**,13**].

Risiko faktorer for alvorlige knæskader

KNEE

Risk factors for acute knee injury in female youth football

Martin Hägglund^{1,2} · Markus Waldén^{2,3,4}



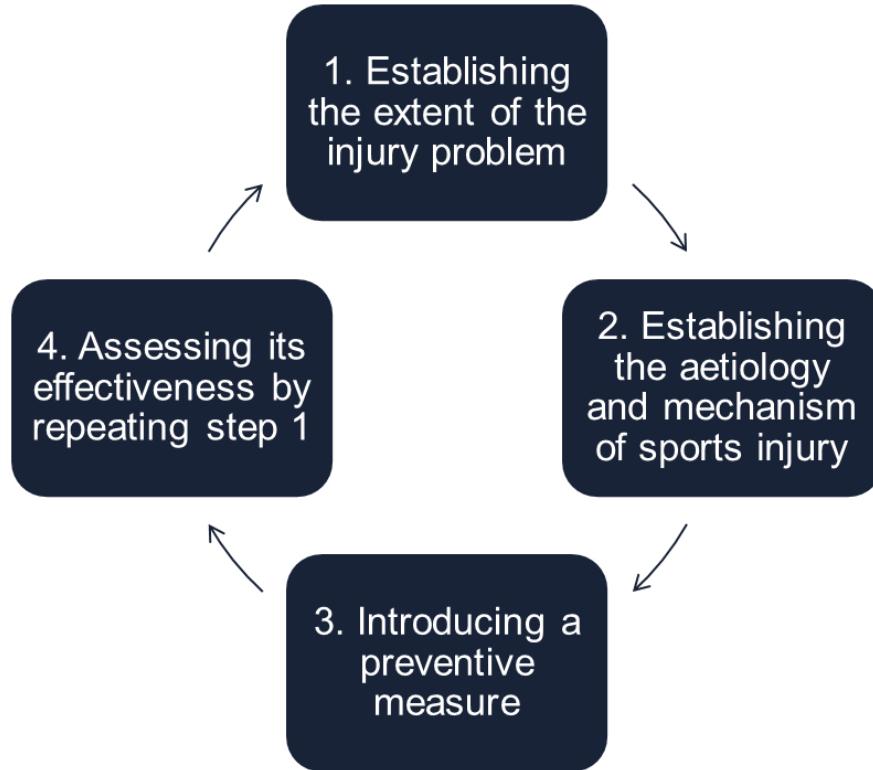
Hos 4556 unge piger i 12-17 års alderen

- Alder >14 år (HR 1.82)
- Familiær disposition (HR 1.87)
- Knæ gener ved baseline (HR 2.06)



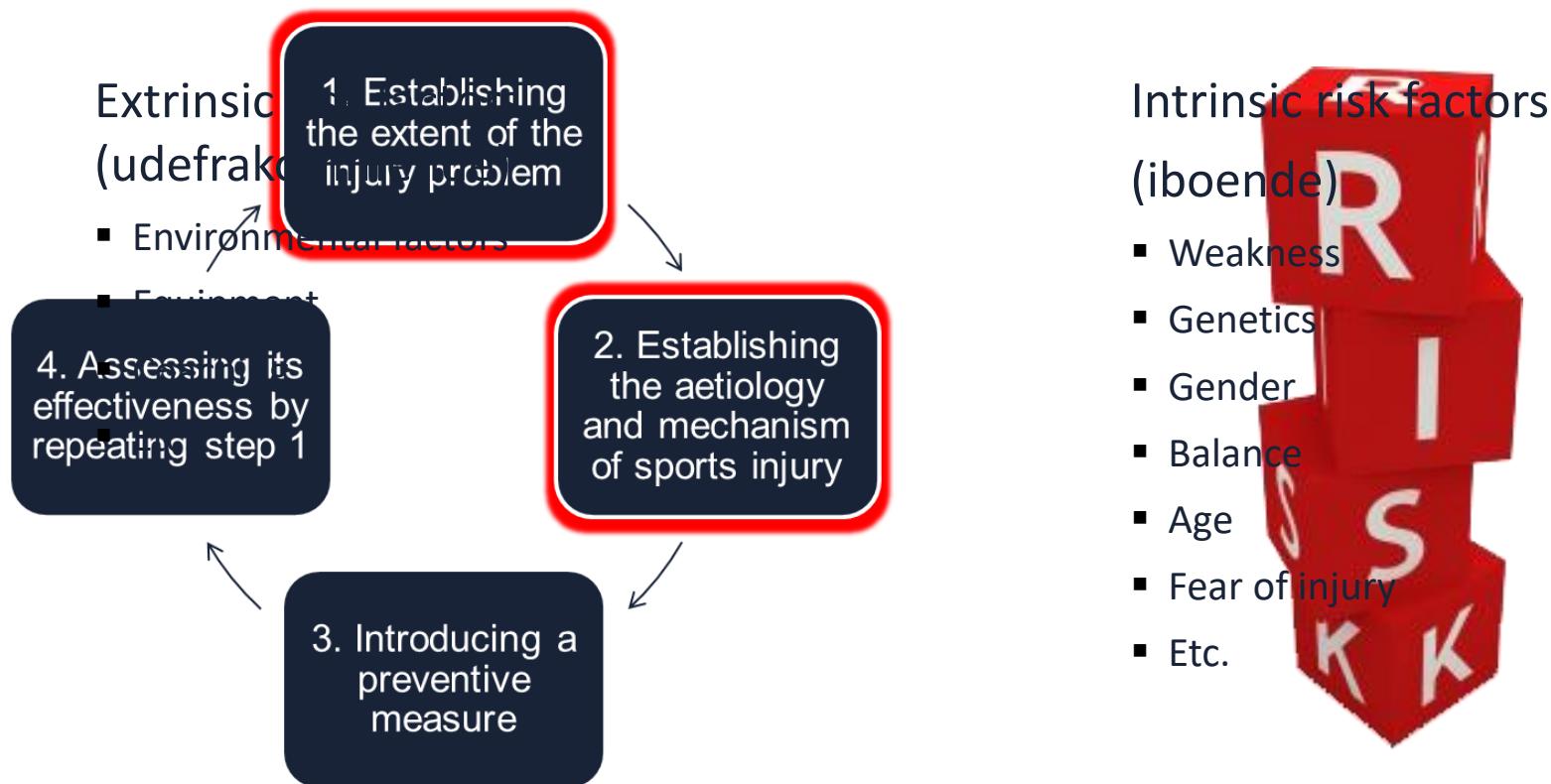
Nogle af konsekvenserne ved alvorlige knæskader kan ikke ændres

Derfor...



Van Mechelen et al. 1992

Risiko faktorer for skade



Van Mechelen et al. 1992

Effect of specific exercise-based football injury prevention programmes on the overall injury rate in football: a systematic review and meta-analysis of the FIFA 11 and 11+ programmes



Kristian Thorborg,^{1,2} Kasper Kühn Krommes,^{1,3} Ernest Esteve,^{4,5} Mikkel Bek Clausen,⁶ Else Marie Bartels,⁷ Michael Skovdal Rathleff^{3,8,9}

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS INCLUDING 6 RANDOMISED CONTROLLED TRIALS COMPARING THE FIFA INJURY PREVENTION PROGRAMMES WITH A CONTROL (NO OR SHAM INTERVENTION) POOLING 6574 INDIVIDUALS PLAYING FOOTBALL AT THE RECREATIONAL/SUBELITE LEVEL, EXPOSED TO 510,055 HOURS OF FOOTBALL ACTIVITY AND ENDURING 2454 INJURIES IN TOTAL.



THE FIFA 11+ PREVENTION PROGRAMME REDUCES THE TOP FOUR MOST PREVALENT FOOTBALL INJURIES

KNEE



48% REDUCTION

ANKLE



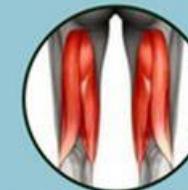
32% REDUCTION

HIP & GROIN



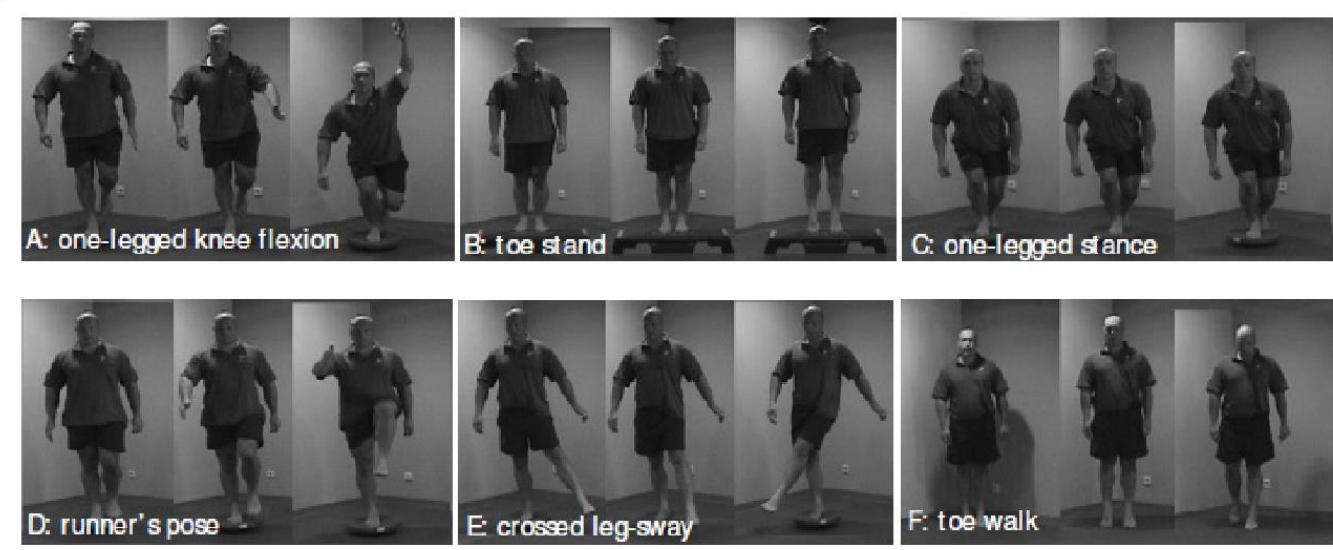
41% REDUCTION

HAMSTRINGS



60% REDUCTION

Ankel forstuvninger Muskelkoordination - iboende

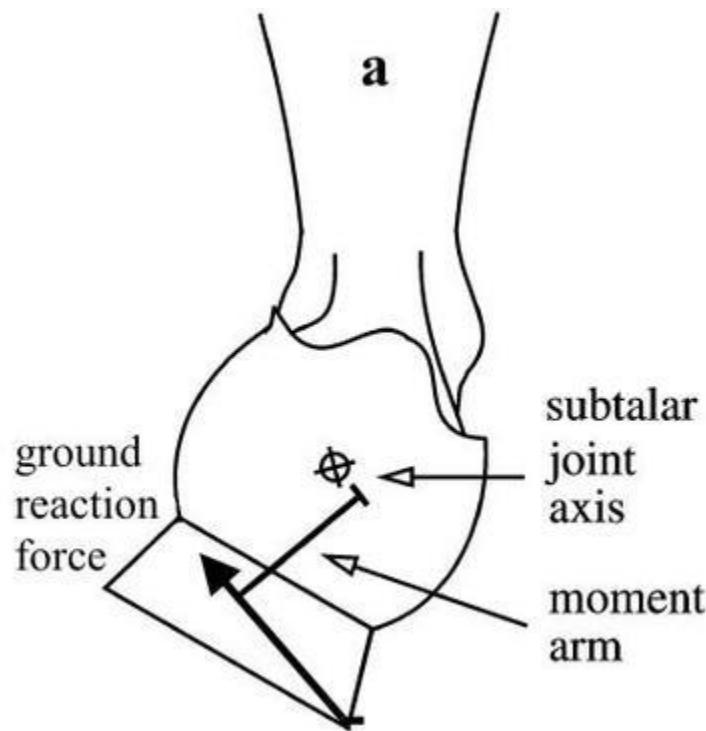


30-50% ↓
Gentagne
forstuvninger ved
denne type træning

(Doherty et al., 2017)

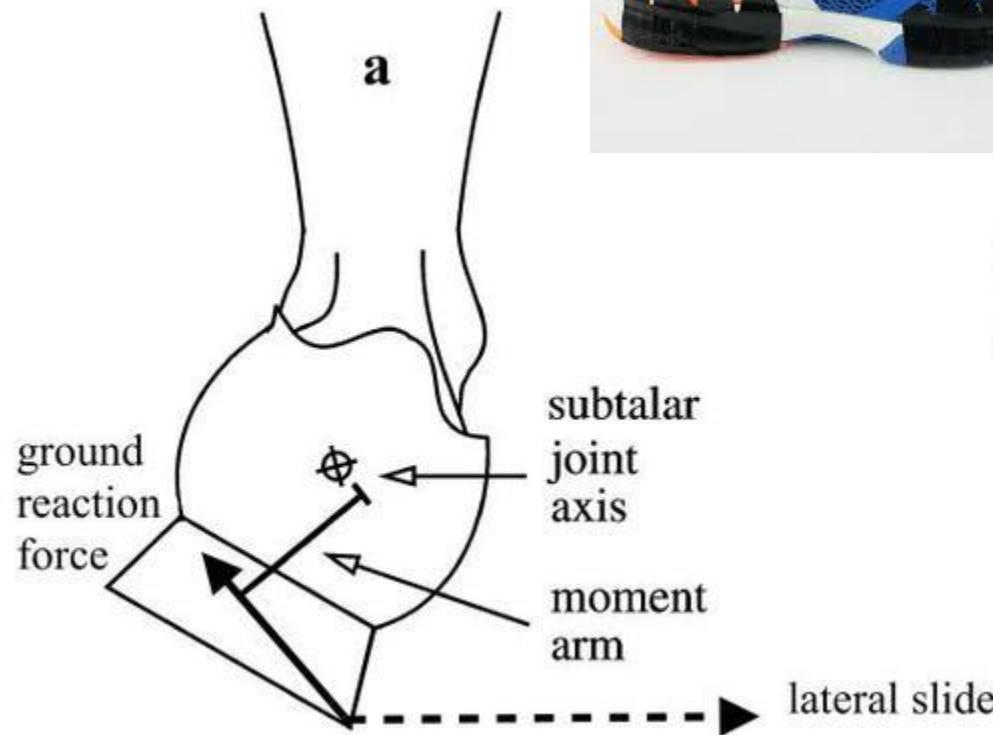
Ankel forstuvninger – Skadesmekanisme

(Lysdal et al., unpublished)



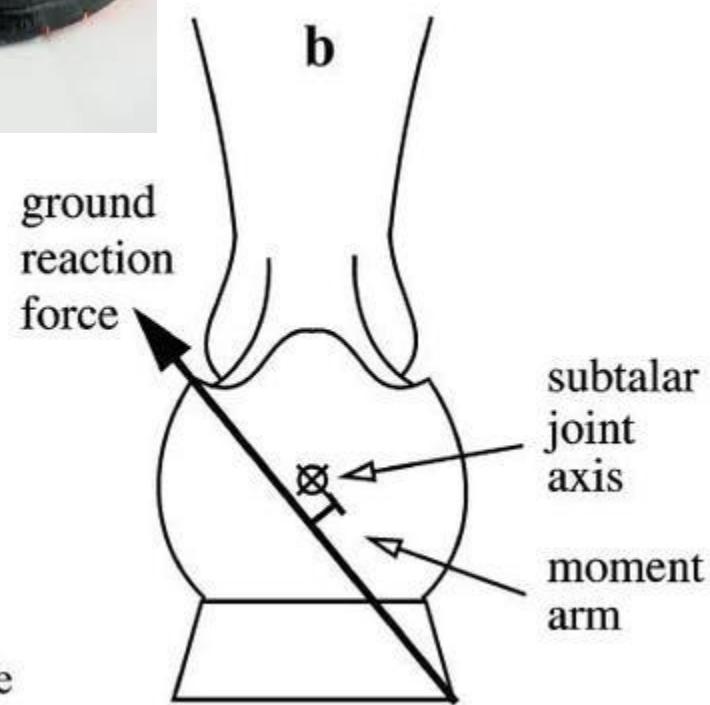
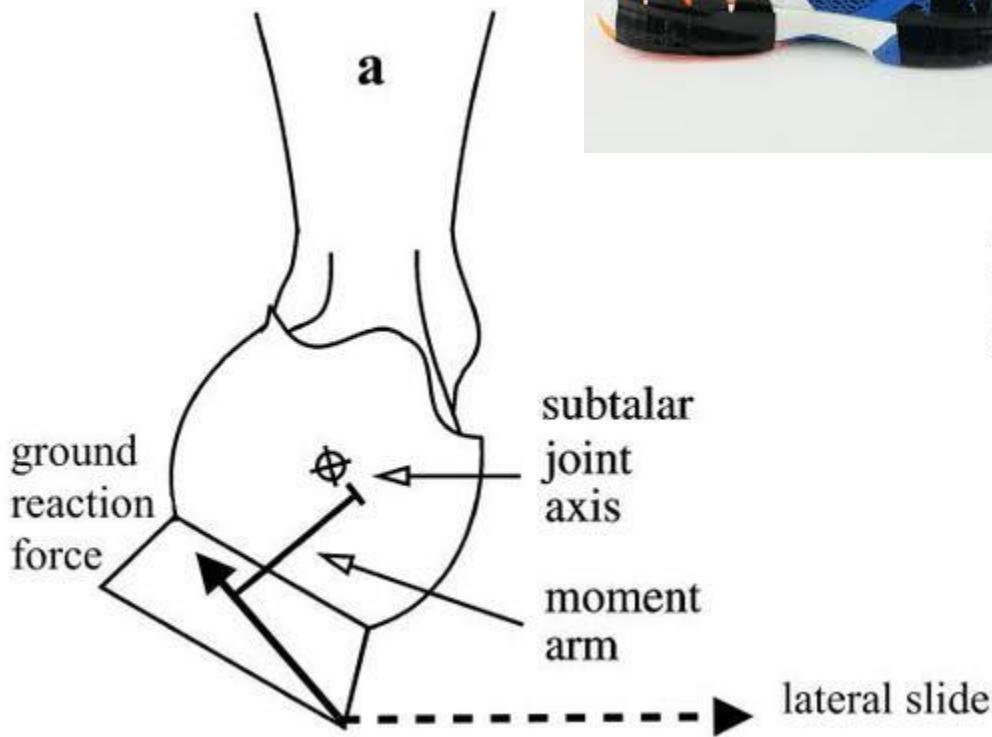
Ankel forstuvninger – Skadesmekanisme

(Lysdal et al., unpublished)

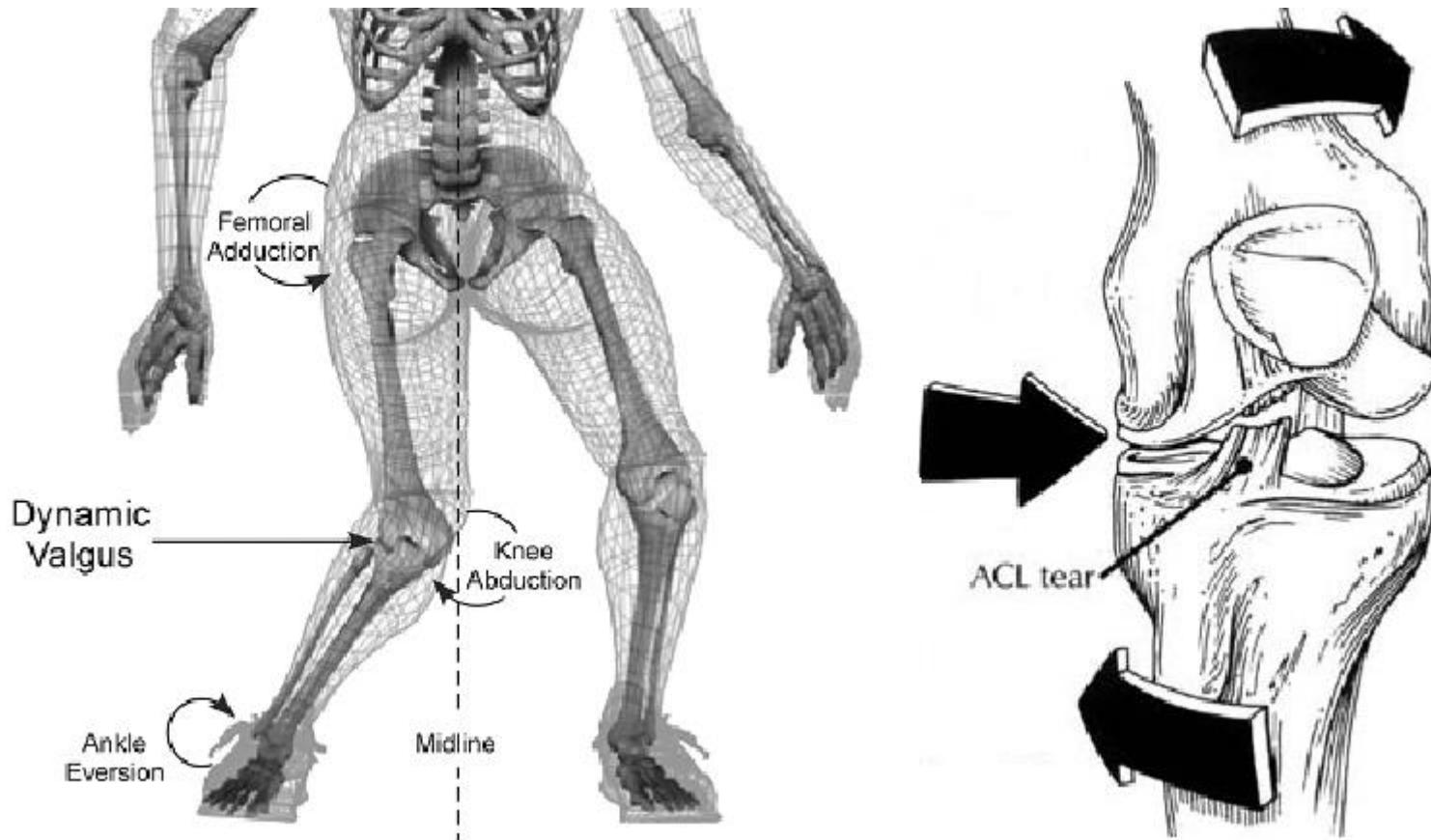


Ankel forstuvninger Skadesmekanisme - udefrakommende

(Lysdal et al., unpublished)

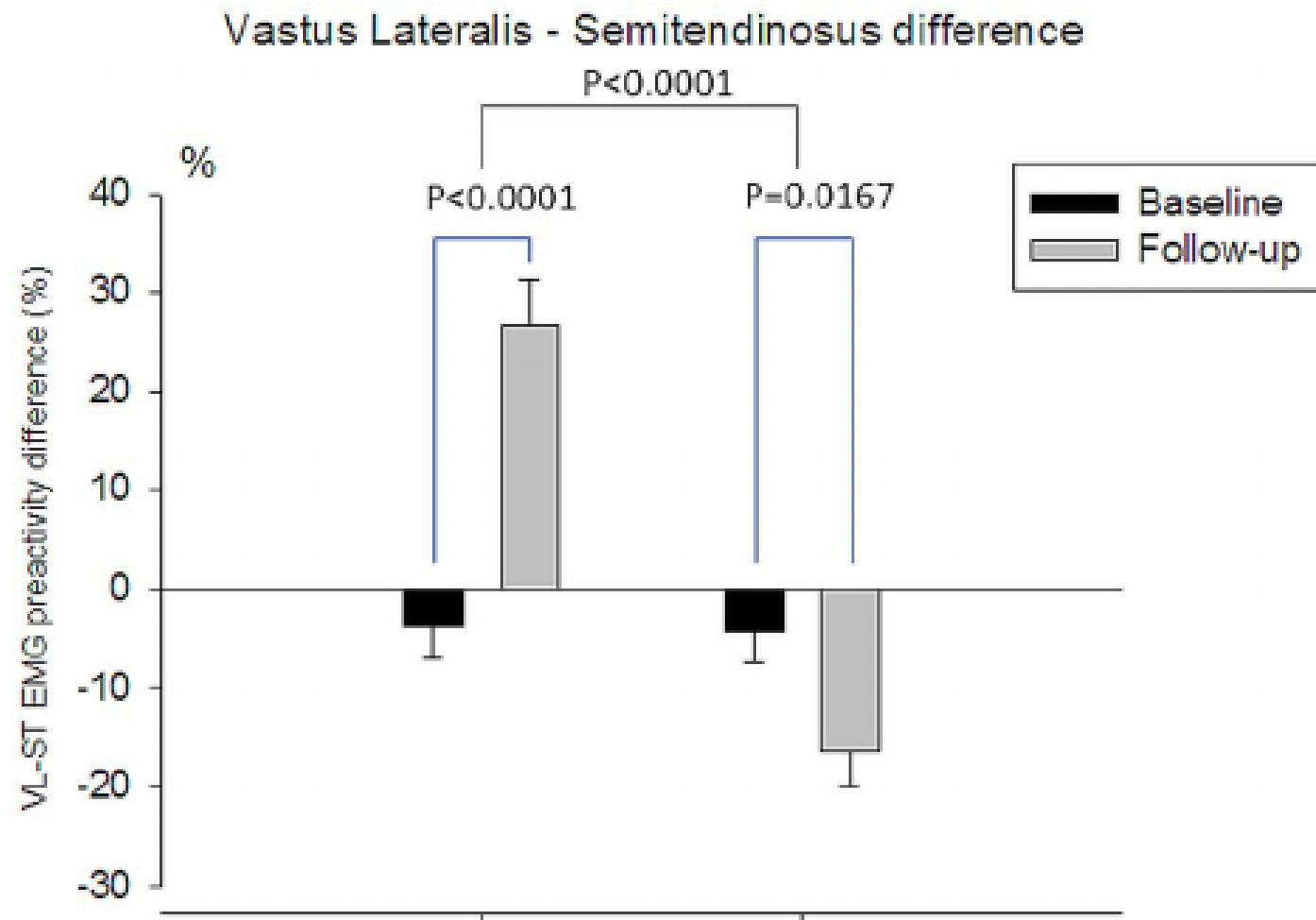


ACL skadesmekanisme (iboende)





Muskelkoordination - iboende?





40-70% ↓
ACL skade

Af denne type træning

(Webster et al., 2018)

ACL skadesmekanisme (udefrakommende)

| | muscles involved | Position of safety | body position | body position | Point of 'no return' | muscles involved |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------------|
| back | | | normal lordosis | forward flexed, rotated opposite side | | |
| hips | extensors abductors gluteals | | flexed neutral abduction adduction, neutral rotation | adduction internal rotation | | flexors adductors iliopsoas |
| knee | flexors hamstrings | | flexed | less flexed, valgus | | extensors quadriceps |
| tibial rotation | plantar flexors | | neutral | internal or external | | dorsiflexors |
| landing pattern | gastrocnemius posterior tibialis | | both feet in control balanced | one foot out of control unbalanced | | peroneals tibialis anterior |

Alvorlige knæskader



0

1

2

3

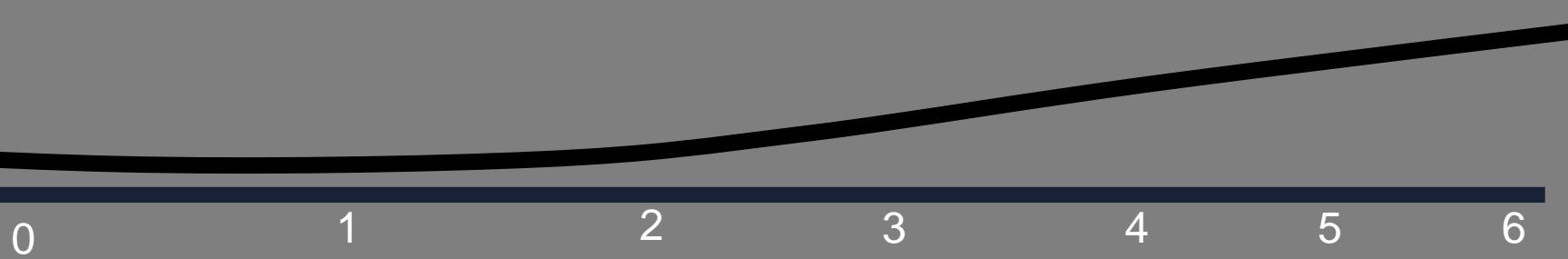
4

5

6

Sports deltagelse per uge (type og niveau)

Alvorlige knæskader



Sports deltagelse per uge (type og niveau)

Forebyggelse af muskuloskeletale skader



Kristian Thorborg, PhD, Professor



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Per Hølmich



Knæartrose – Ledbevarende kirurgiske interventioner

Per Hölmich

Sports Orthopedic Research Center – Copenhagen (SORC-C)

Department of Orthopedic Surgery, Hvidovre

University of Copenhagen, Denmark

&

IOC Research Center Copenhagen

- Research Centre for Injury Prevention and Protection of Athlete Health





30 - 70 år

Ønske om fysisk aktivitet

Golf, vandre, danse, havearbejde, tennis.....



ROAD



Cochrane review of randomised controlled trials that compared surgery to non-surgical interventions in people with symptomatic mild to moderate knee osteoarthritis

Palmer et al Cochrane database syst rev July 2019



- No placebo- or sham-controlled trials of surgery
- Only low quality evidence that there may be no difference between arthroscopic partial meniscectomy surgery and a home exercise program
- There is uncertainty around the current evidence to support or oppose the use of surgery in mild to moderate knee osteoarthritis





Metaanalyses (13 RCT's)

Brignardello-Petersen et al, BMJ Open 2017



- Orthopaedic guidelines recommend that the first line of treatment in patients with degenerative arthritis of the knee should be conservative, for instance with physiotherapy
- Only arthroscopy if conservative treatment fails
- 11 of the 13 RCTs failed to adhere to these accepted guidelines
- Patient selection in these 11 studies may not represent the typical indications for arthroscopy

Liebs et al, Arthroscopy 2018



ROAD

Metaanalyses (13 RCT's)

Brignardello-Petersen et al, BMJ Open 2017

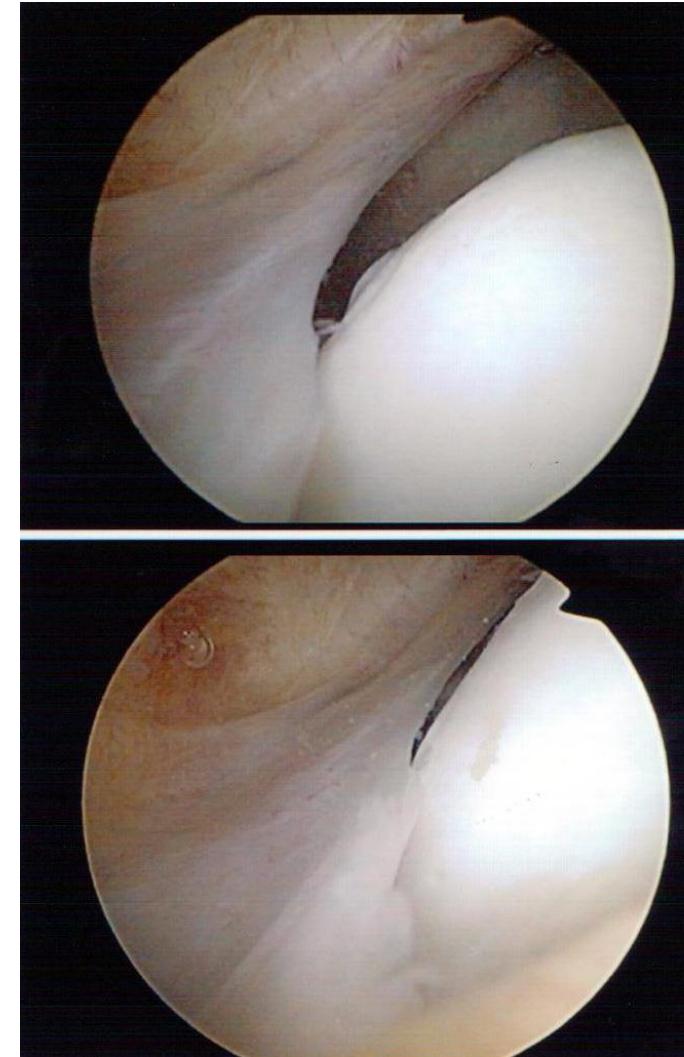
- Comparing studies with prior physiotherapy to studies in which it was not mandatory
- Statistically significant effects favouring arthroscopy in terms of pain in the short term, and function both in the short and the long term
- Questions the external validity of most of these RCTs
-also the resulting "strong recommendation against the use of arthroscopy in nearly all patients with degenerative knee disease"

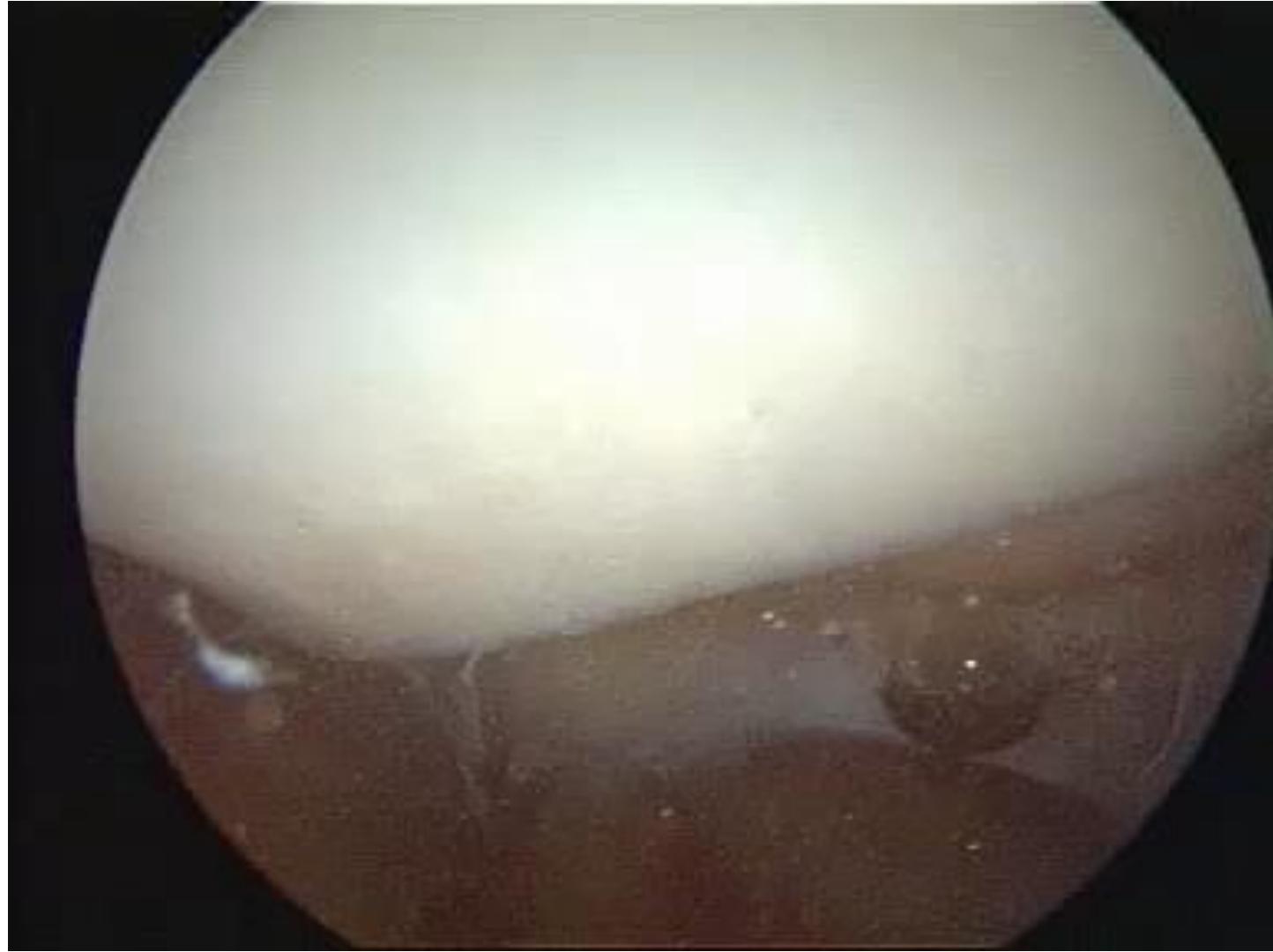


Liebs et al, Arthroscopy 2018

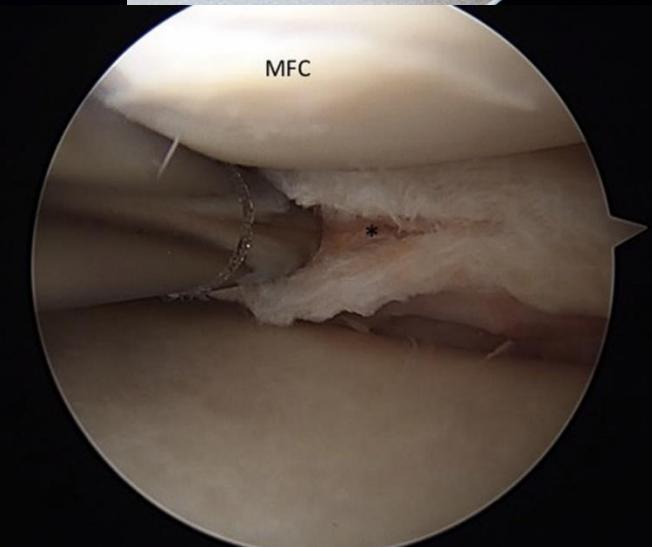
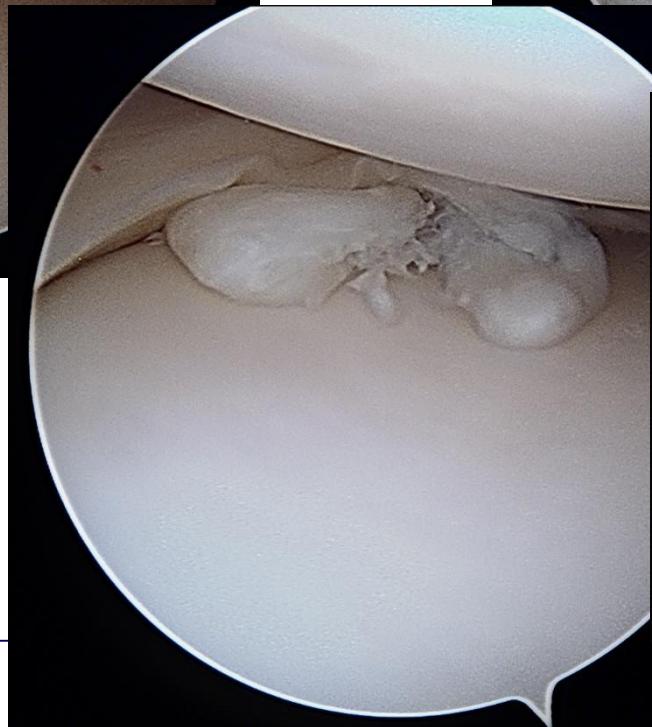
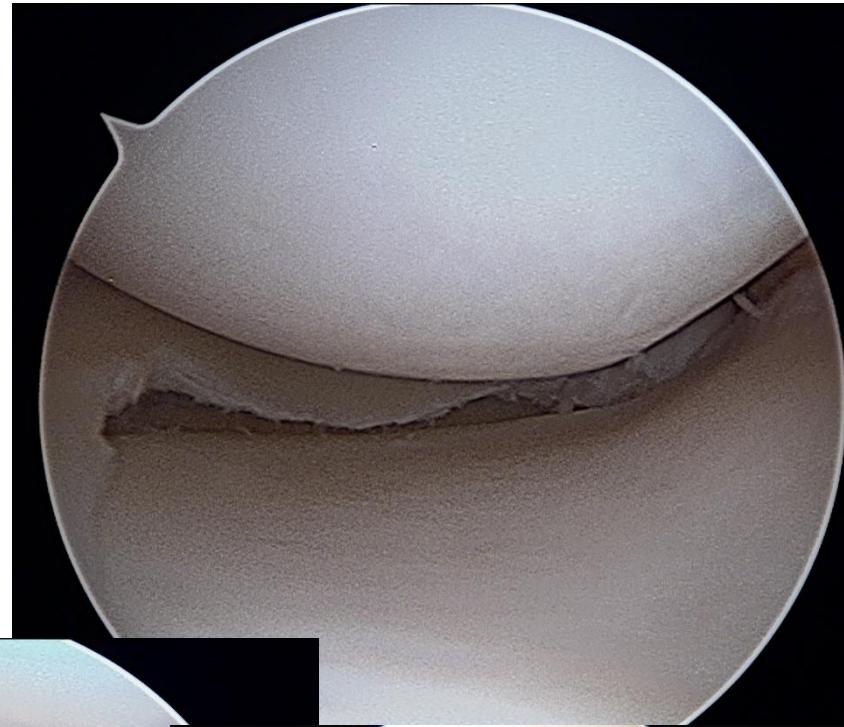
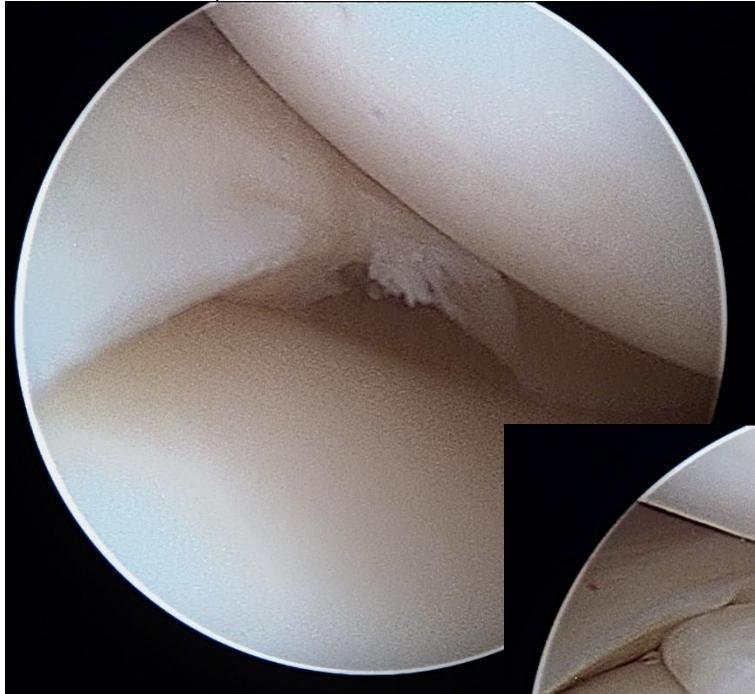


ROAD

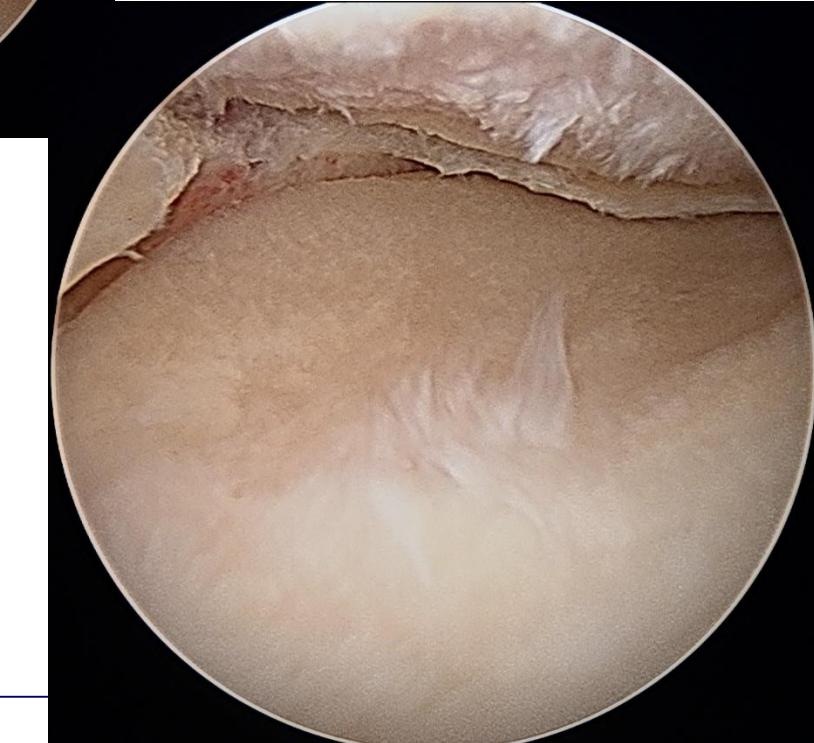
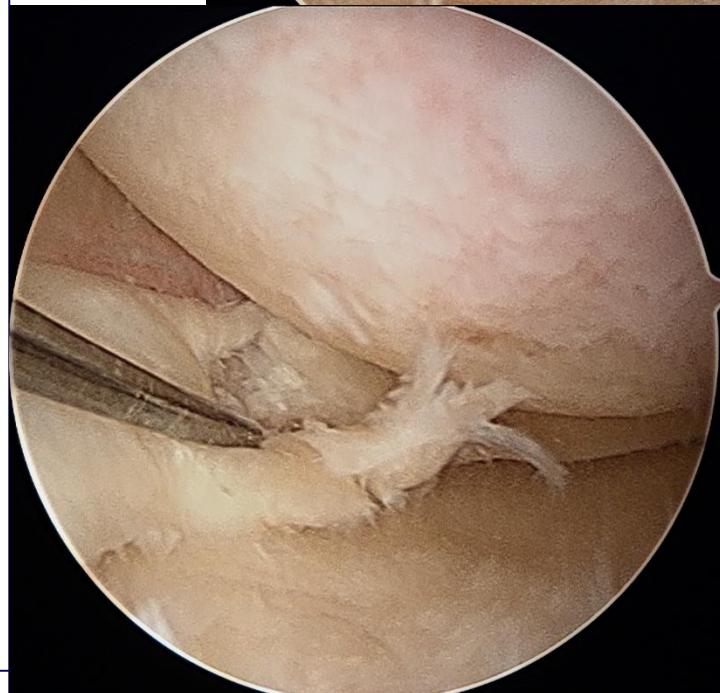


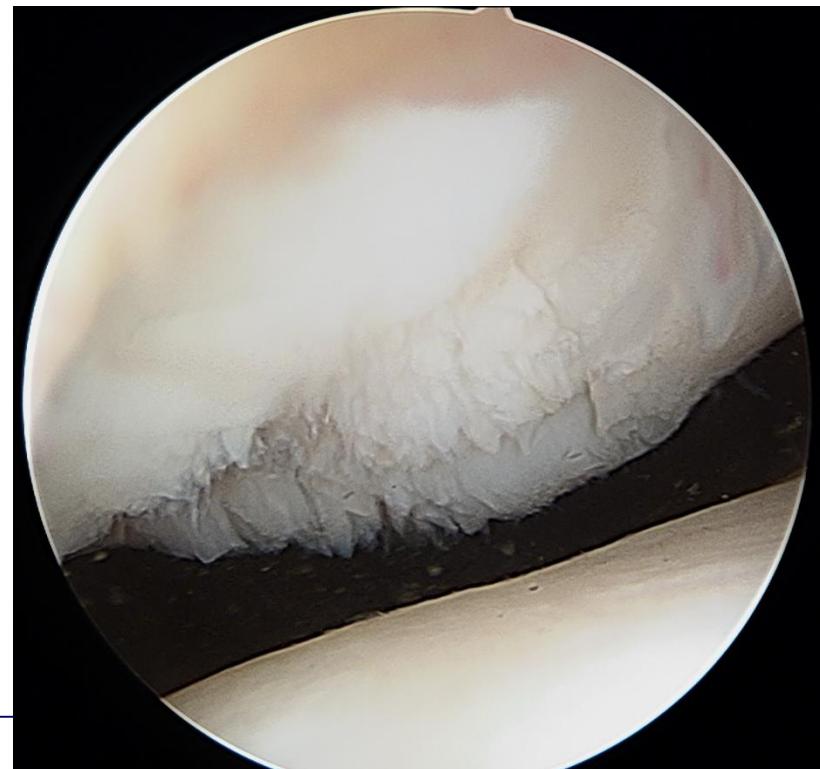
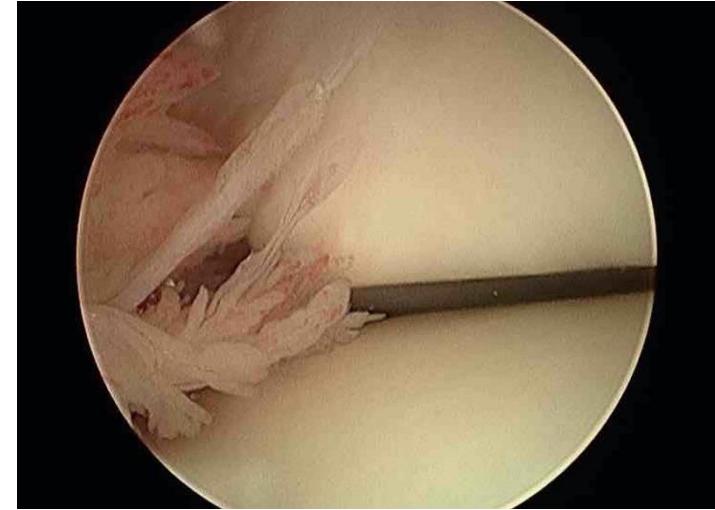
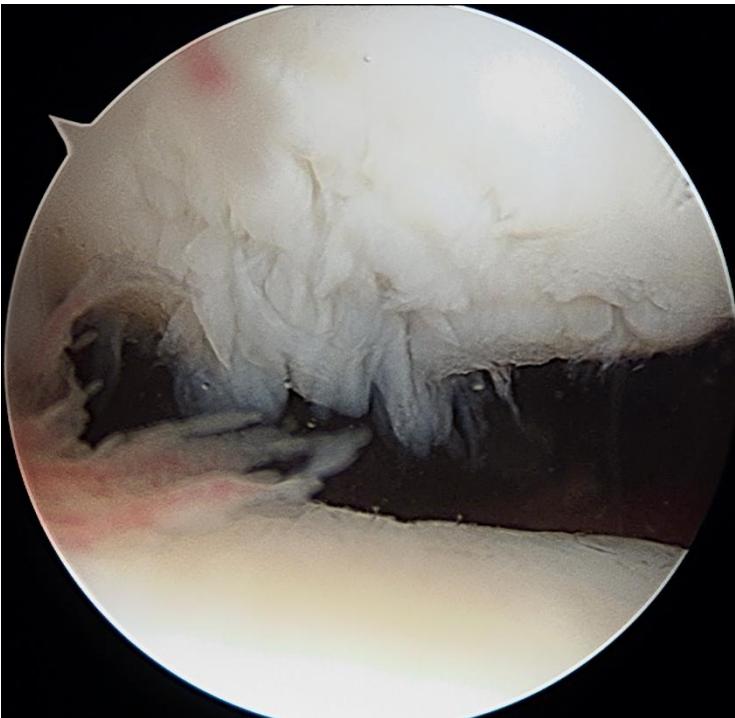


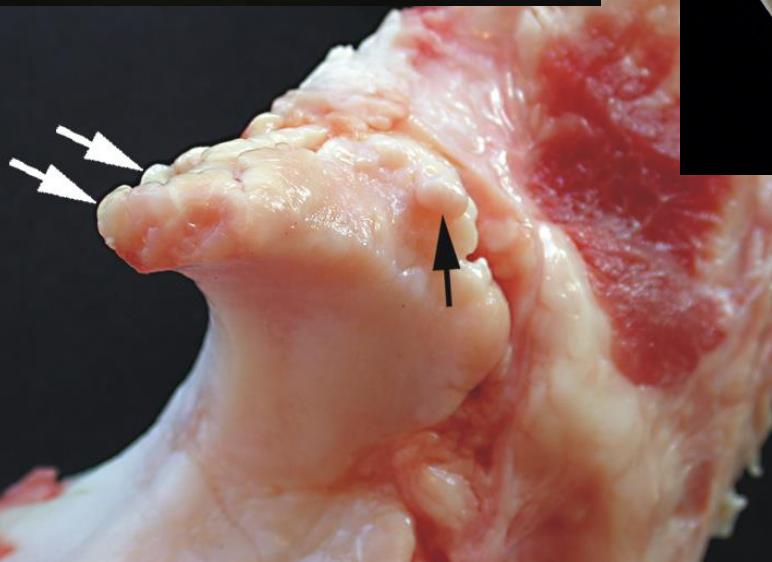
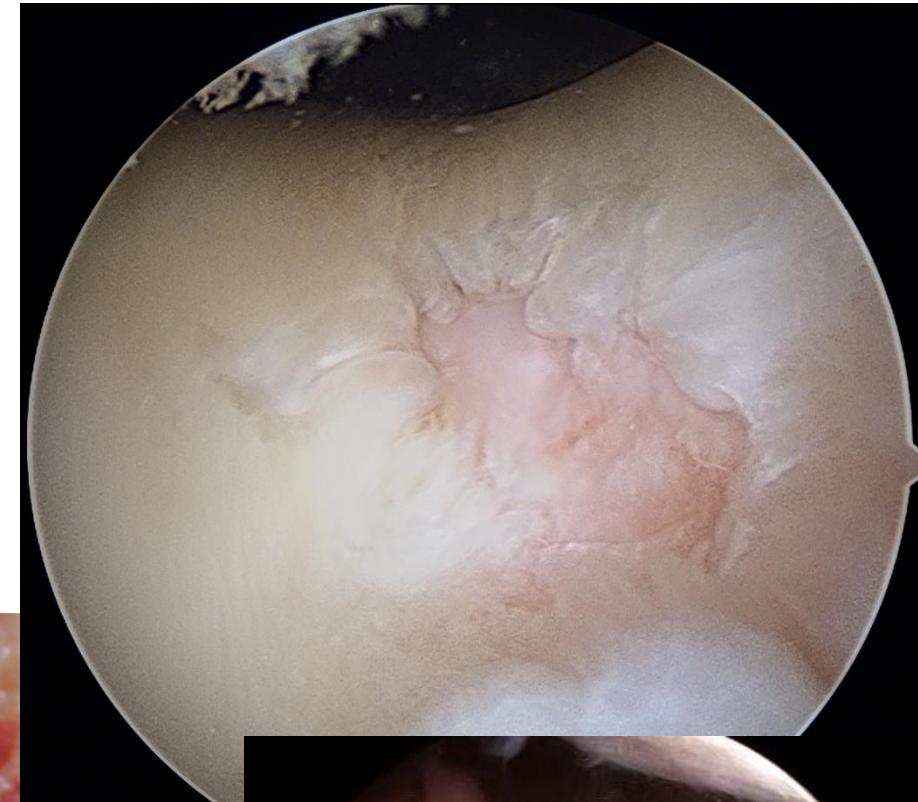
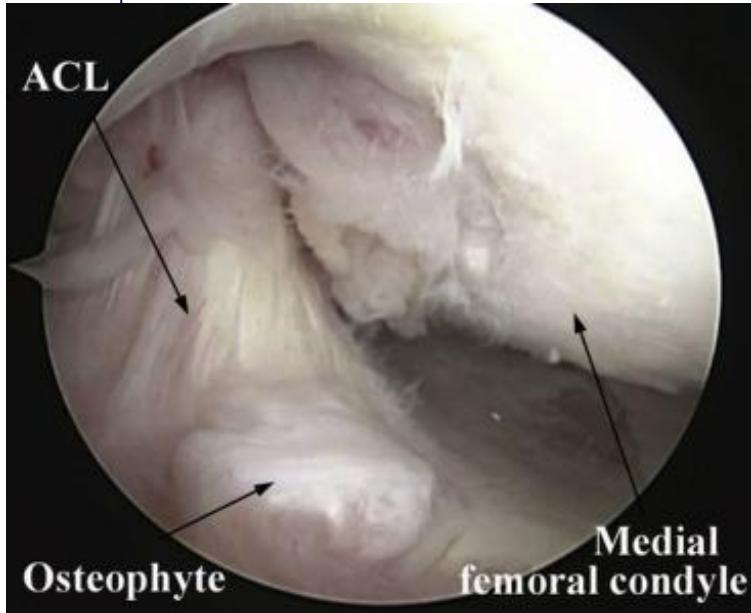
ROAD |



ROAD









ROAD



© Can Stock Photo csp10510149



ROAD





Tak for opmærksomheden





R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Lise Berg

Stamcellebehandling hos dyr og mennesker - hvad ved vi og kan vi i dag?

Lise C. Berg, dyrlæge PhD - lcb@sund.ku.dk
Lektor på Institut for Klinisk Veterinærmedicin



Den gode nyhed:

STAMCELLE-BEHANDLING I KNAÆARTROSE VIRKER (konklusion fra flere meta-analyser og reviews)

Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (2019) 27:2003–2020
https://doi.org/10.1007/s00167-018-5118-9

KNEE

Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences

Silvia Lopa¹ · Alessandra Colombini² · Matteo Moretti^{1,3,4} · Laura d

Received: 21 March 2018 / Accepted: 14 August 2018 / Published online: 29 August 2018
© The Author(s) 2018



STEM CELLS
TRANSLATIONAL MEDICINE[®]

HUMAN CLINICAL AR

Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial

WOO-SUK LEE *, HWAN JIN KIM ,^{b,c} KANG-IL KIM ,^{b,c} GI BEOM KIM ,^{b,c} WOOK JIN^d

Key Words. Knee • Osteoarthritis • Adipose-derived mesenchymal stem cell • Intra-articular injection

^aDepartment of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University, Seoul, South Korea;
^bDepartment of Orthopaedic

SYMPO

Allogeneic Versus Autologous Injectable Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis: Review and Current Status

Kenneth Mautner, MD, *† Devon Carr, MD, * Jeremy Whitley, MD, * and Robert Bowers, DO, PhD *

Original Clinical Science—General

Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial

Aurelio Vega, MD, PhD,¹ Miguel Angel Martin-Ferrero, MD, PhD,¹ Francisco Del Canto, MD,¹ Mercedes Alberca, PhD,² Veronica Garcia, BS,² Anna Munar, MD,³ Luis Orozco, MD, PhD,³ Robert Soler, MD, PhD,³ Juan Jose Fuertes, MD,⁴ Marina Huguet, MD,⁵ Ana Sanchez, MD, PhD,² and Javier Garcia-Sancho, MD, PhD²

REVIEW ARTICLE

A systematic review of the treatment of knee osteoarthritis with intraarticular injection of mesenchymal stem cells

Philip A. Davidson, MD, Daniel S. Bland and MacIntyre Henderson

Davidson Orthopaedics, Salt Lake City, Utah

Men ...

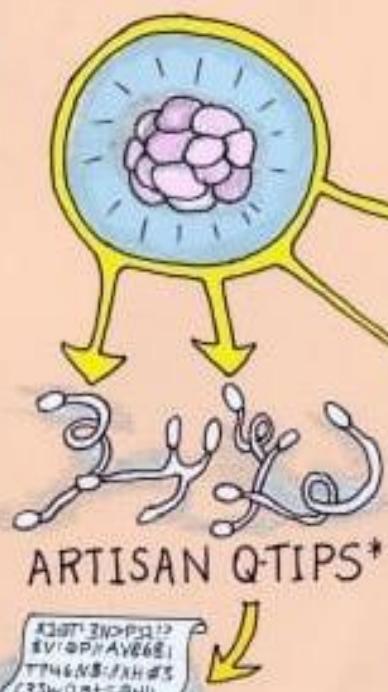
- RESULTATERNE ER VARIERENDE (AF FLERE ÅRSAGER)
 - BRUG FOR FLERE STUDIER
 - VI VED FAKTISK IKKE HELT HVORDAN DE VIRKER ...

Knoglemarvsstamceller fra hest

STEM CELL RESEARCH GONE WILD!!

ADVANCED SCIENTIFIC RESEARCH
HAS REVEALED THAT STEM CELLS CAN MORPH INTO...
...JUST ABOUT ANYTHING!!

cartoonsbyshelli.com



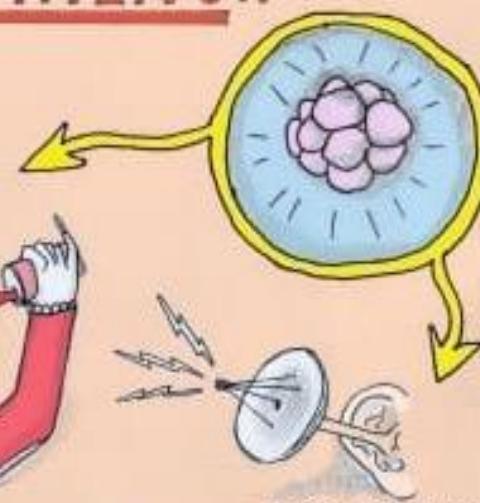
AN ENDLESS SUPPLY OF
REPLACEMENT SOCKS*



EXTRA BRAIN LOBES
WITH 500 GIGABYTES MEMORY*



VEGETARIAN VAMPIRES
THAT DRINK V-8 JUICE
INSTEAD OF BLOOD*



SATELLITE DISH
EAR EXTENSIONS+

HACK-PROOF
PASSWORDS+

* DISCLAIMER - CLINICAL TRIALS STILL ONGOING

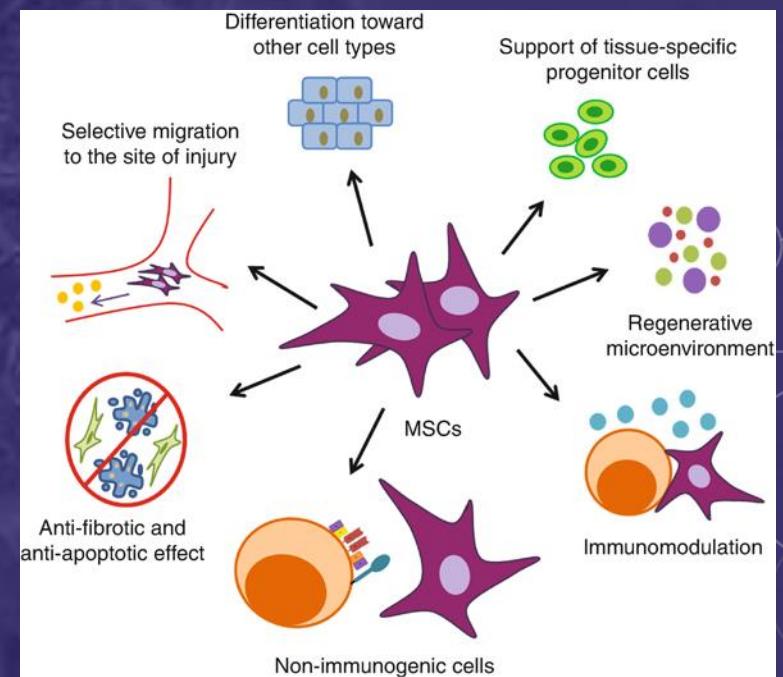
PRUETT ©

BÅDE JA OG NEJ



HVAD VED VI UD FRA EKSISTERENDE STUDIER I OA?

- ✓ SMERTELINDRENDE
- ✓ BEDRE FUNKTIONALITET
- ✓ MEN BLIVER IKKE TIL NYT VÆV
- VARIERENDE RESULTATER FOR BRUSKHELING (VURDERET MED MRI)
- VIRKNING SVÆR AT VURDERE HELT BL.A. PGA. FORSK. KONTROLLER
(saltvand vs. golden standard)
- SØGER HEN TIL SKADER, MEN FORSVINDER IGEN
- TROFISK EFFEKT VIA EXOSOMER OG MIKROVESIKLER (*Caplan et al 2006*)
 - IMMUNMODULERENDE
 - VÆKSTFAKTORER
 - ANTI-ARVÆV / ANTI-APOPTOSE



HVAD KAN VI?

1. ISOLERE OG OPFORMERE STAMCELLER FRA MANGE FORSKELLIGE VÆV
Embryonale (ESC), hæmatopoietiske (HSC), **mesenchymale (MSC)**
2. UDFØRE BÅDE AUTOLOGE OG ALLOGENE BEHANDLINGER
I bevægeapparatet primært med MSC fra knoglemarv, fedtvæv eller blod
3. HVAD MÅ VI? REGLER I DK (Sundhedsstyrelsen)? EU? USA?

HVAD MANGLER VI?

1. KUNNE UDVÆLGE DEN IDEELLE PATIENT / DONOR? Alder? Andre faktorer?
2. FINDE BEDSTE BEHANDLINGSTIDSPUNKT (TID FRA SKADE TIL BEHANDLING)?
I klinikken er stamceller ofte sidste valg
3. DIREKTE SAMMENLIGNING MELLEM STAMCELLETYPER - HVILKEN TYPE ER BEDST
TIL HVAD OG HVOR MANGE CELLER/BEHANDLINGER (IN VIVO)?
4. FÆLLES SUCCESKRITERIER? Follow-up periode? Parametre?
5. FLERE STUDIER
Pt. 126 studier registreret på ClinicalTrials.gov under OA og stem cell



STAMCELLEBEHANDLINGER HOS HESTE

- Kommercielt tilgængelige
- Autologe og allogene
- Kort vej fra klinik til lab til klinik
- Højere krav til effekt
- Færre regler
- Mest anvendt i seneskader pt.
- Mgl. kontrollerede studier

LISE C. BERG, DYRLÆGE PHD
LCB@sund.ku.dk

TAK TIL GRUPPEMEDLEMMER,
SAMARBEJDSPARTNERE OG BEVILLINGSGIVERE





R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Susan Weng Larsen



Intra-artikulær drug delivery – et kort review

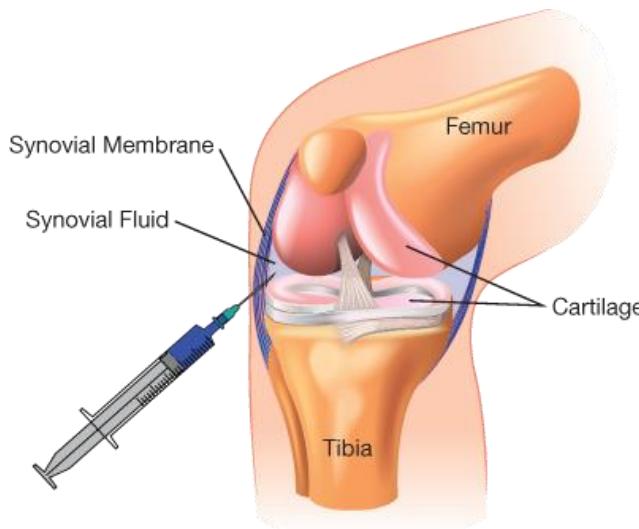
Lektor Susan Weng Larsen
Institut for Farmaci
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

KØBENHAVNS UNIVERSITET



Intra-artikulær (IA) drug delivery

- injektion af det terapeutiske aktive stof direkte ind i ledet



Lægemiddelstof



Formulerings-
og
fremstillings-
proces

Lægemiddel

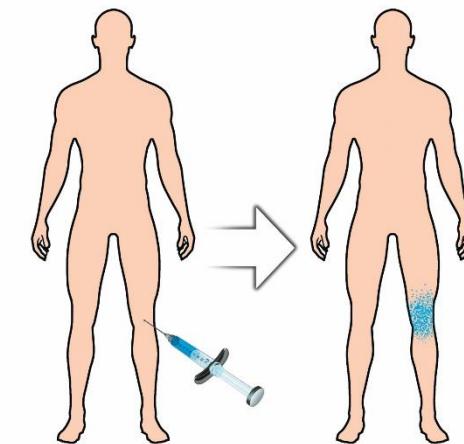
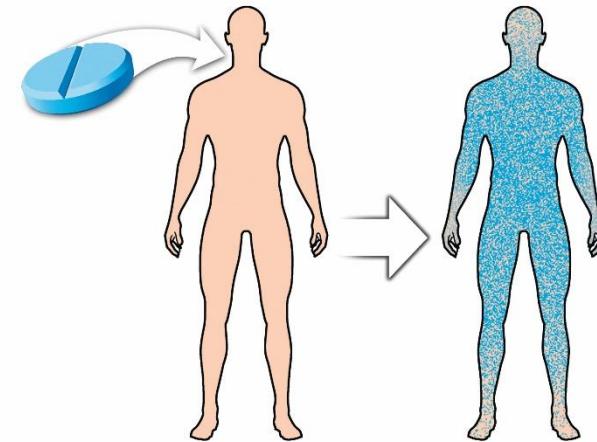


Design af lægemidler til IA injektion

Intra-artikulær (IA) drug delivery

Fordele ved IA injektion

- høj koncentration af det aktive stof ved virkningsstedet
- mindre systemisk eksponering og færre bivirkninger
- reducere dosis



IA drug delivery til behandling af knæartrose

Status

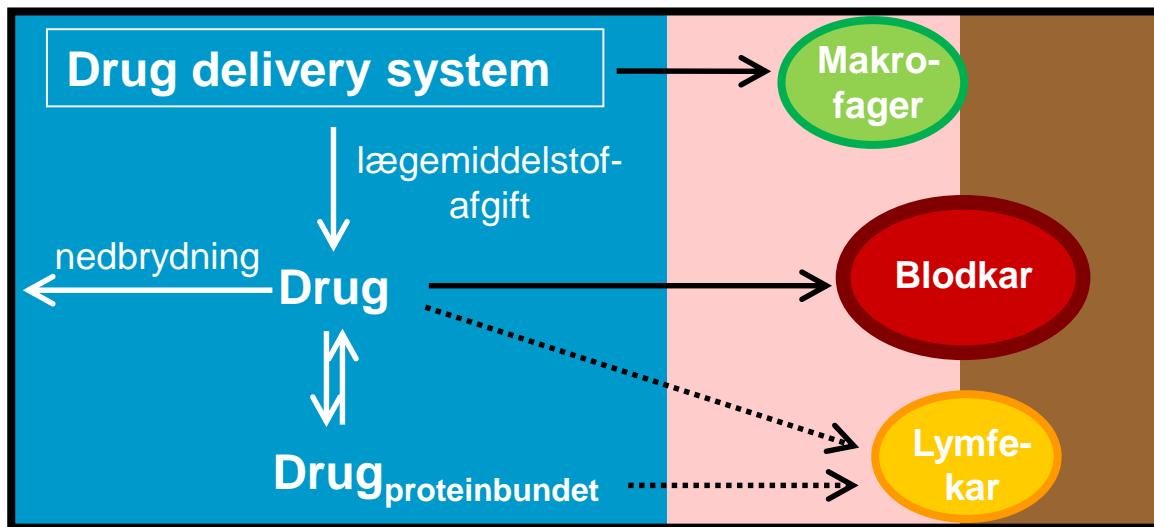
- Ingen kurative behandlinger
- Effekt af IA injektion af kortikosteroider og hyaluronsyre produkter diskuteses
- Effekt begrænses af hurtig forsvining af opløst lægemiddelstof fra ledet

Udvikling

- Skræddersyede depot-baserede drug delivery systemer til optimering af lægemiddelstoffs performance i det syge led

Design af drug delivery systemer til IA injektion

Sammenspil mellem delivery systemet og det syge led



Synovialvæske (SF)
Ultrafiltrat af plasma
+ hyaluronsyre (HA)

Synovialmembran
Extracellulær matrix
Diffusionsbarriere

Potentielle IA depot drug delivery systemer

Delivery system

Suspension

Mikrosfærer

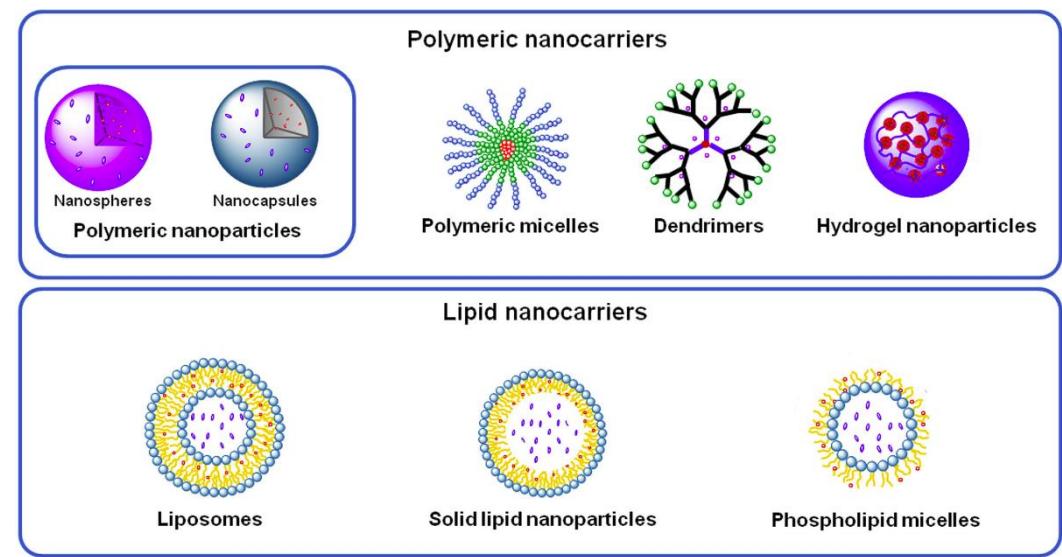
Olieopløsning

Nanopartikler

Liposomer

Hydrogel

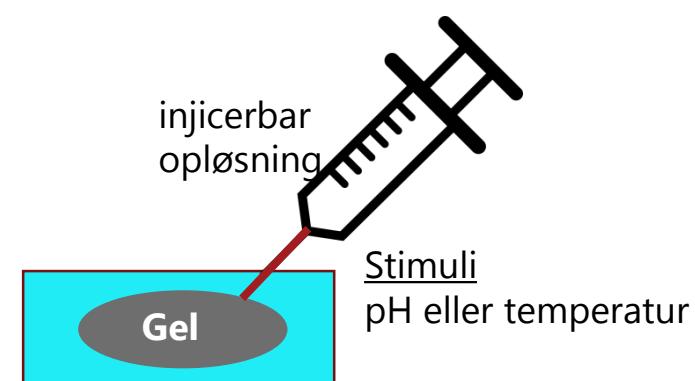
Lipogel



Conniot et al. 2014 Front Chem 2, 105.

Delivery systemer giver mulighed for

- at optimere effekten af "gamle kendte stoffer"
- at overvinde barrierer for udviklingen af nye farmakologiske behandlinger



Mikrosfærer af triamcinolonacetonid (TA)

Zilretta® (Flexion Therapeutics)

Suspension af ~45 µm mikrosfærer (PLGA polymer) indeholdende små TA-krystaller

- udviklet til smertebehandling af knæartrose

Depotprincip

Langsom frigivelse af TA ved dannelse af nanokanaler pga. PLGA nedbrydning

Kliniske studier viser

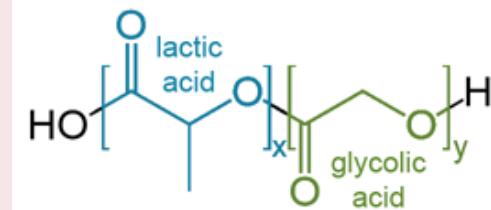
Sammenlignet med TA krystalsuspension (40 mg i 1 mL)

- forlænget tilstedeværelse af TA (12 uger efter IA injektion af 32 mg i 5 mL)
- lavere plasmakoncentration og systemisk eksponering af TA



Godkendt af
US FDA 2017

PLGA (poly lactic-co-glycolic acid)



x and y indicate the number of times each unit repeats.

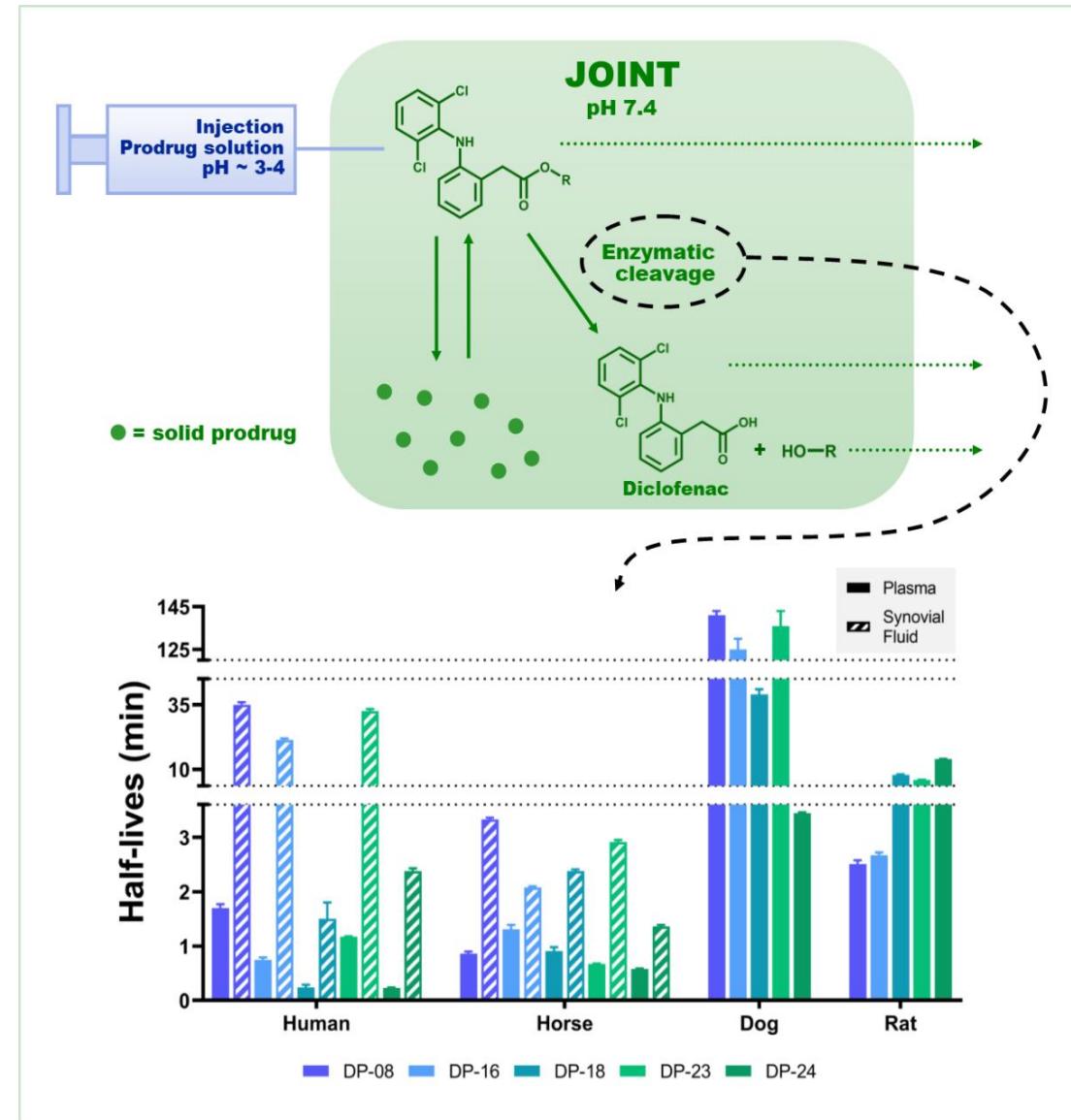
Diclofenac prodrug til IA injektion

Formål

At udvikle et nyt IA depotlægemiddel af diclofenac med langvarige anti-inflammatoriske og analgetiske effekter

Perspektiv

Nyt behandlingsprincip til smertelindring postoperativ og/eller efter ledskader



IA depot drug delivery systemer

Valg af drug delivery system

- Hjælpestoffers/vehiklets egenskaber (fysisk-kemiske, biokompatibilitet, bionedbrydelighed, toksicitet)
- Depot egenskaber
- Drug loading kapacitet
- Injicerbarhed
- Fremstillingsprocessen
- Opbevaringsbetingelser

IA drug delivery til behandling af knæartrose

Potentiale

- Optimere smertebehandling
- Forbedre funktionsevne
- Forhindre eller forsinke progression af artrose
- Forbedre behandlingsstrategier ved optimal kombinationsbehandling

Overvejelser

- Hvilke aktive stoffer og kombination heraf er relevant til IA injektion
- Hvornår skal behandlingen igangsættes
- Hvilken virkningsvarighed ønskes
- Hvilke kombinationsbehandlinger (f.eks. fysisk træning eller kirurgiske indgreb)



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Mikael Boesen

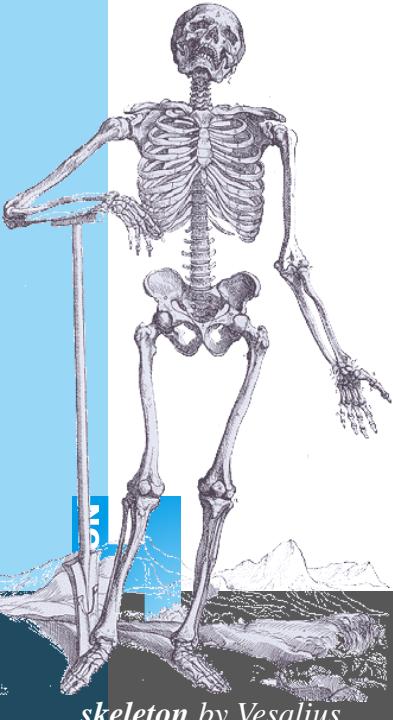


Brug af radiologiske billeder til at fænotype knæartrose *af*

Mikael Boesen, Radiolog, PhD

Professor

Københavns Universitet Hospital
Radiologisk afdeling,





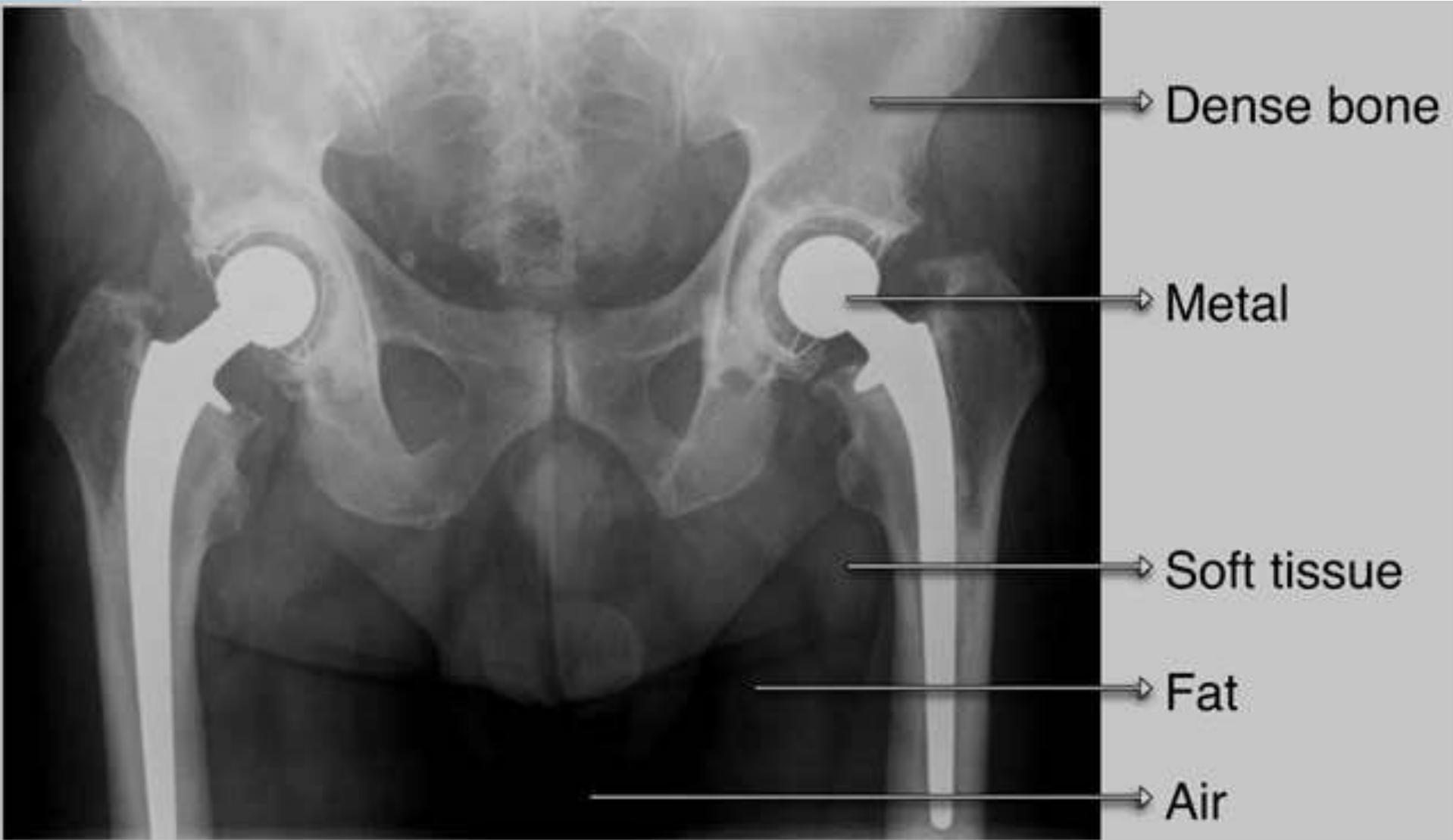
Knee

Imaging key points

Start always with a Knee X-ray in at least 2 planes

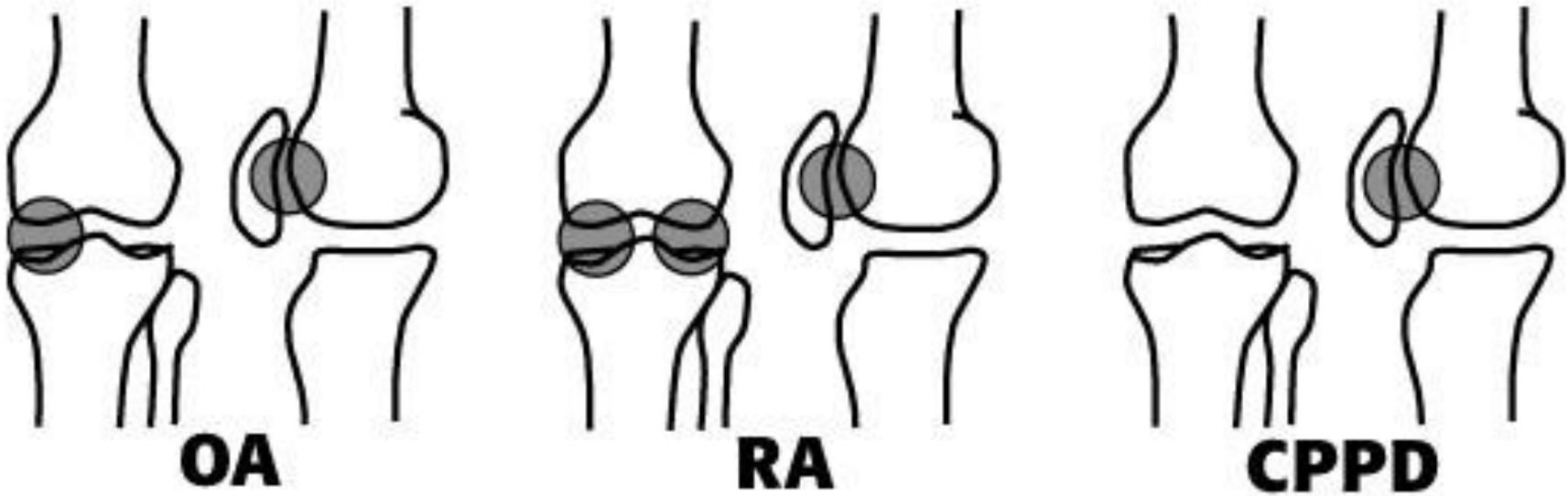
- Basic views: PA & lateral
- Must be weight bearing to accurately assess joint space
- Skyline or Schuss view: evaluation of patella & PF joint – NOT standard - only in specific indications







Distribution of common appendicular arthritides



Typical distribution of arthritis in the knees

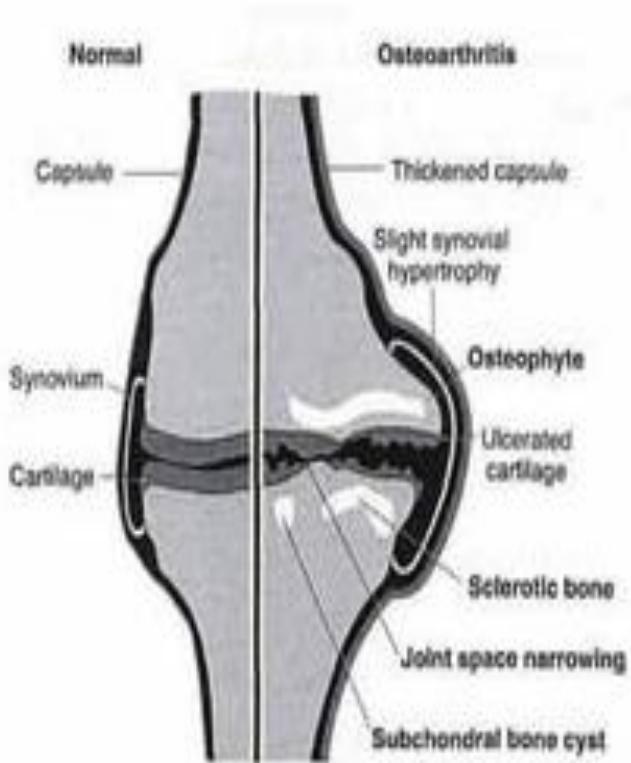


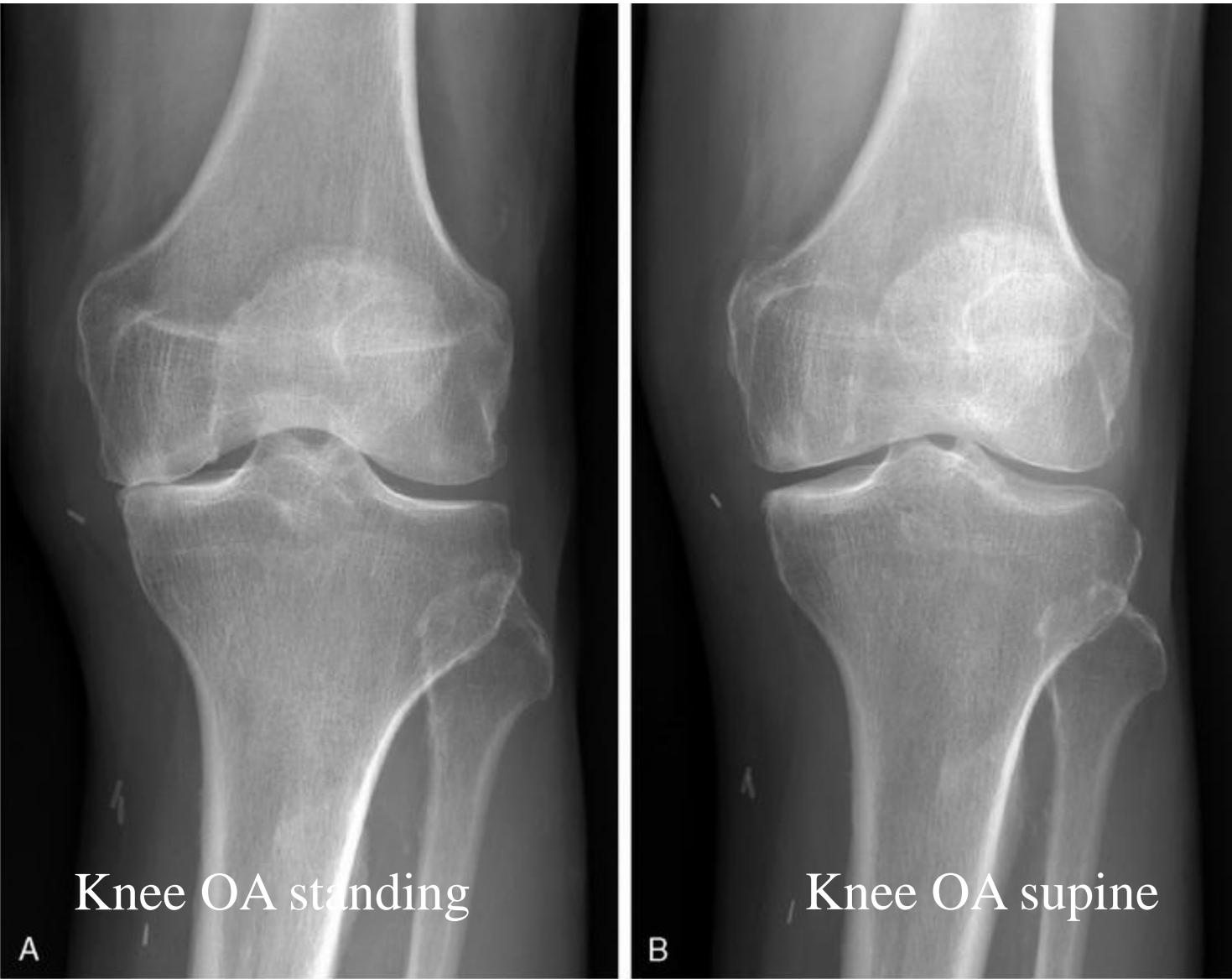
Resnick, D: Diagnosis of Bone and Joint Disorders (6 volume sets)



Osteoarthritis changes on the X-ray

- Normal mineralization
- Nonuniform loss of joint space
- Absence of erosions
- Subchondral new bone formation
- Osteophyte formation
- Cysts
- Subluxations
- Unilateral or bilateral asymmetrical distribution
- Distribution in hands, feet, knees, and hips; relative sparing of shoulders and elbows





Knee OA standing

A

Knee OA supine

B



Normal

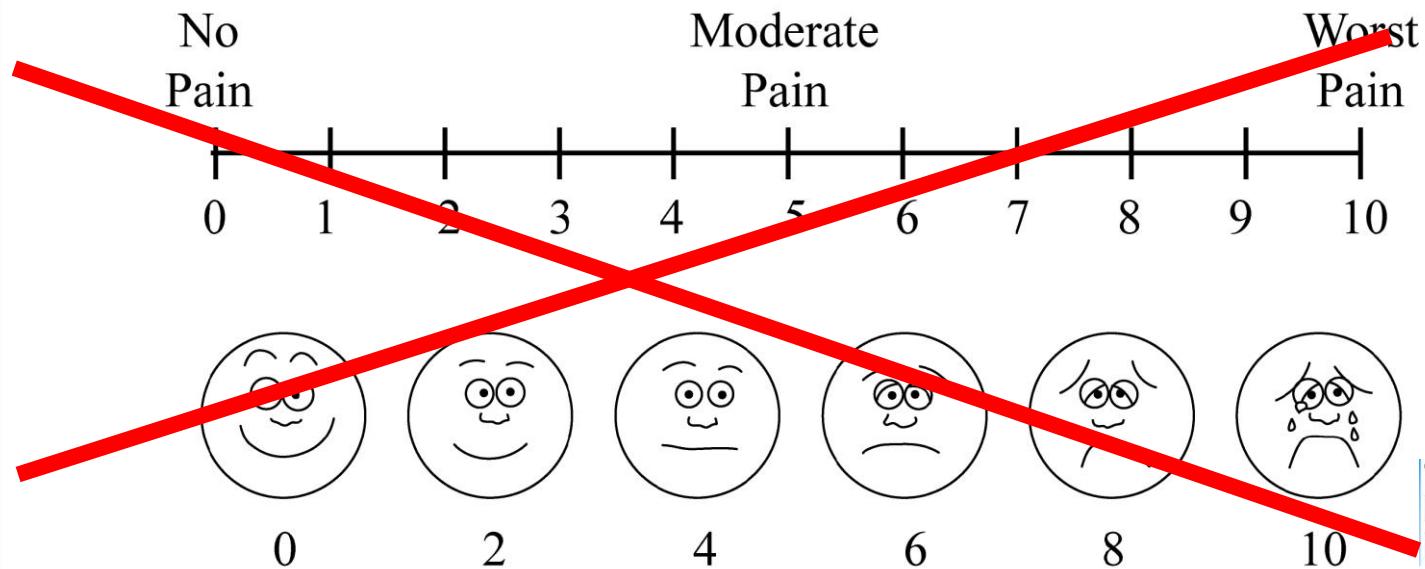
OA KL grade 3

RA

Knee osteoarthritis—imaging



Kellgren-Lawrence classification





1 156

HØ

REGION

2 224

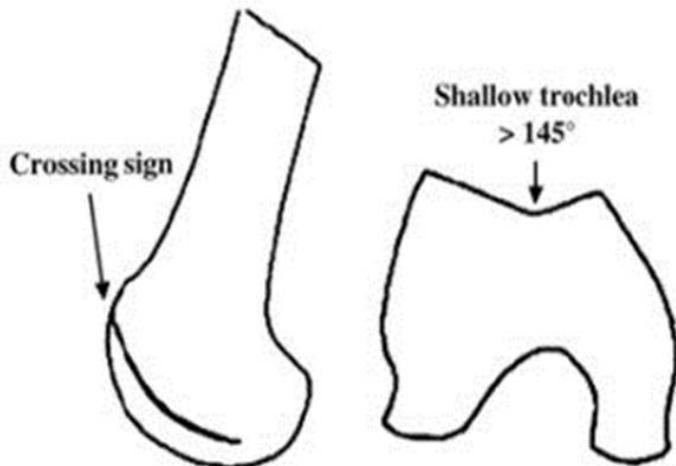
HØ

Horisontal

Lat-Med

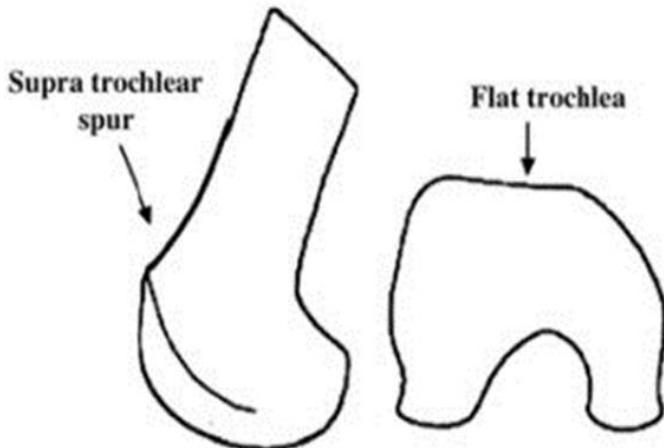
101





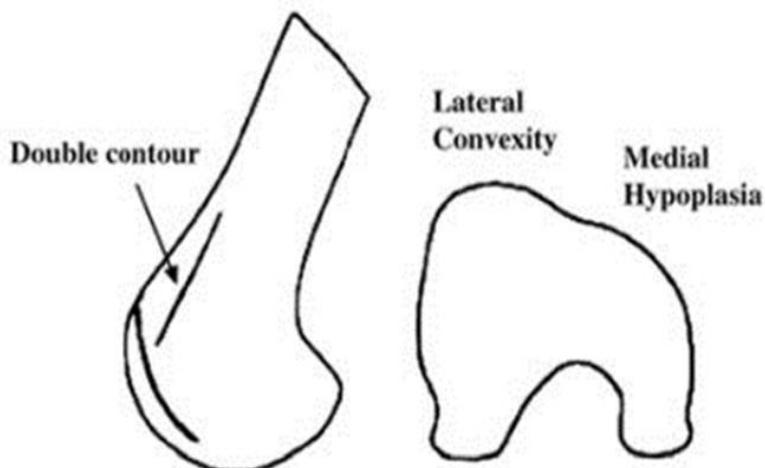
Dysplasia Type A

D.Dejour



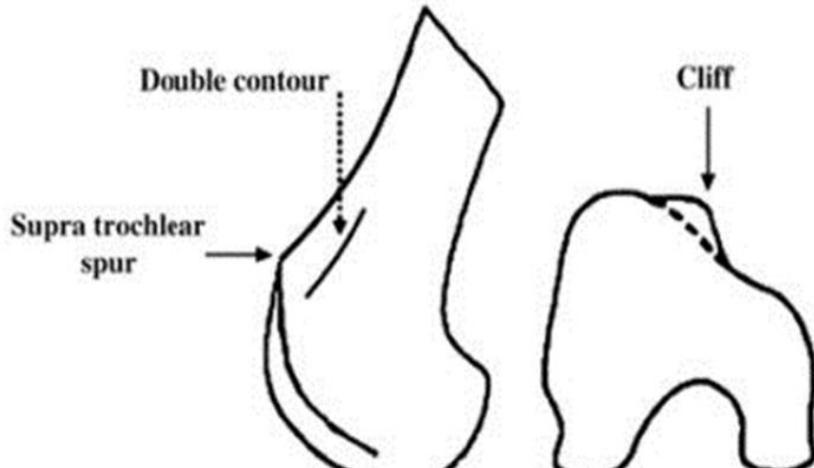
Dysplasia Type B

D.Dejour



Dysplasia Type C

D.Dejour



Dysplasia Type D

D.Dejour

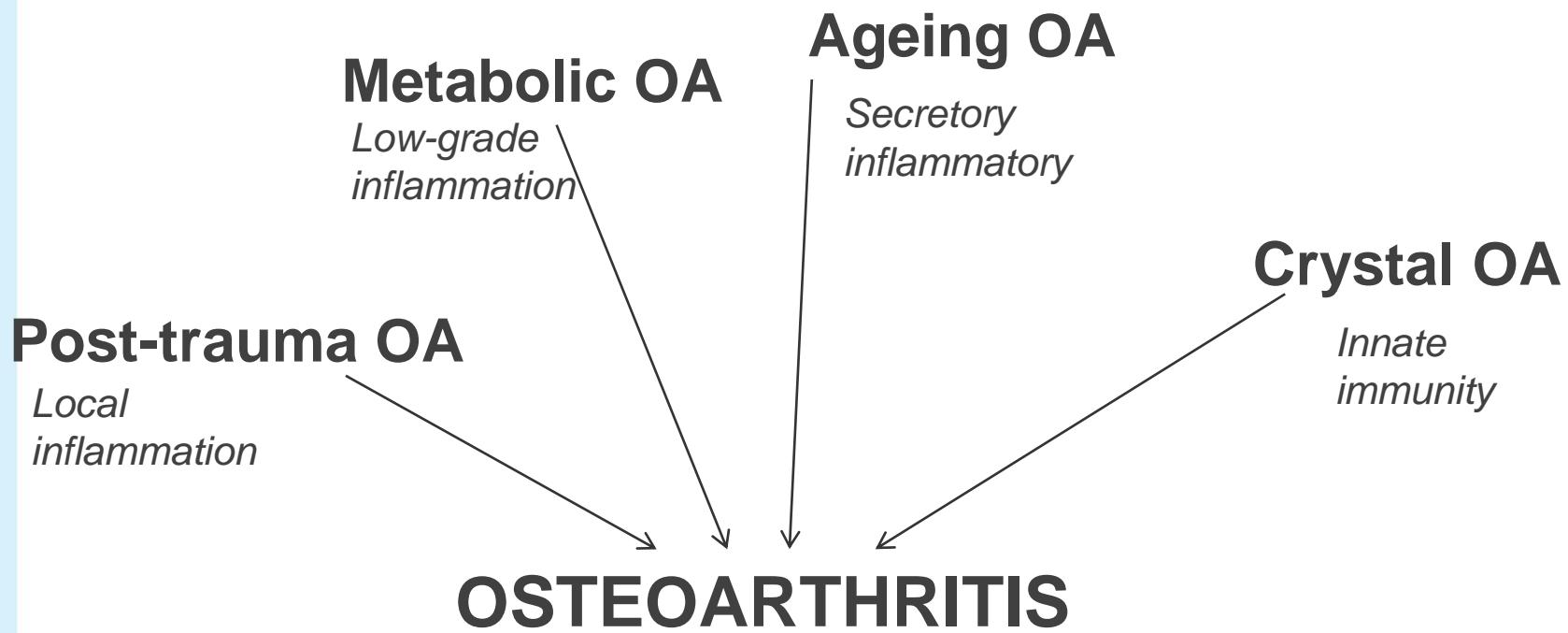


A



B

OA Phenotypes

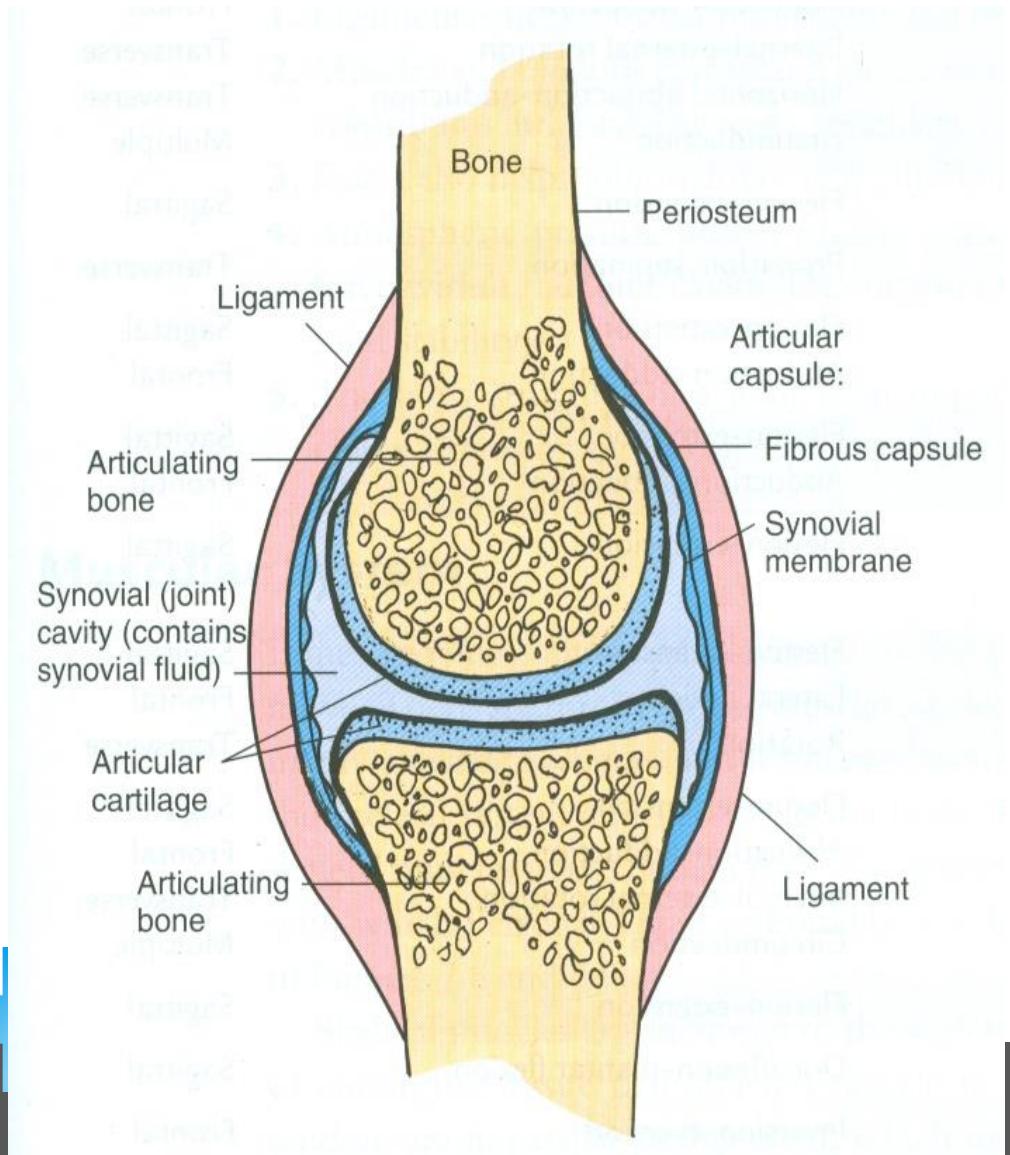


Metabolic: metabolic syndrome (diabetes, overweight etc)

Berenbaum, F Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!), Osteoarthritis Cartilage, 2013



Synovial Joints



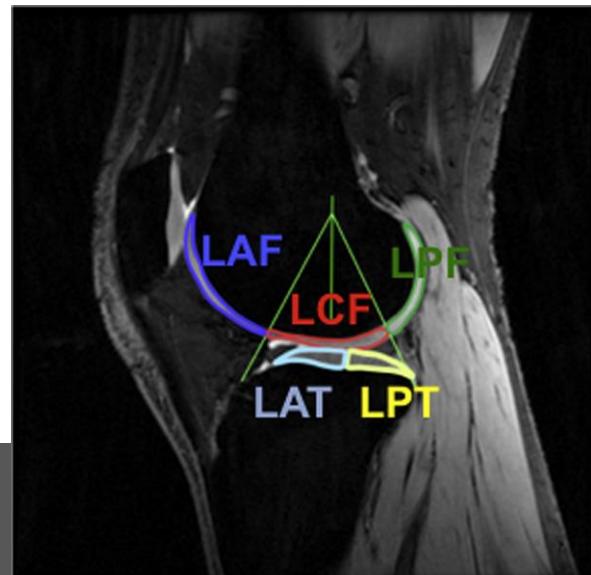
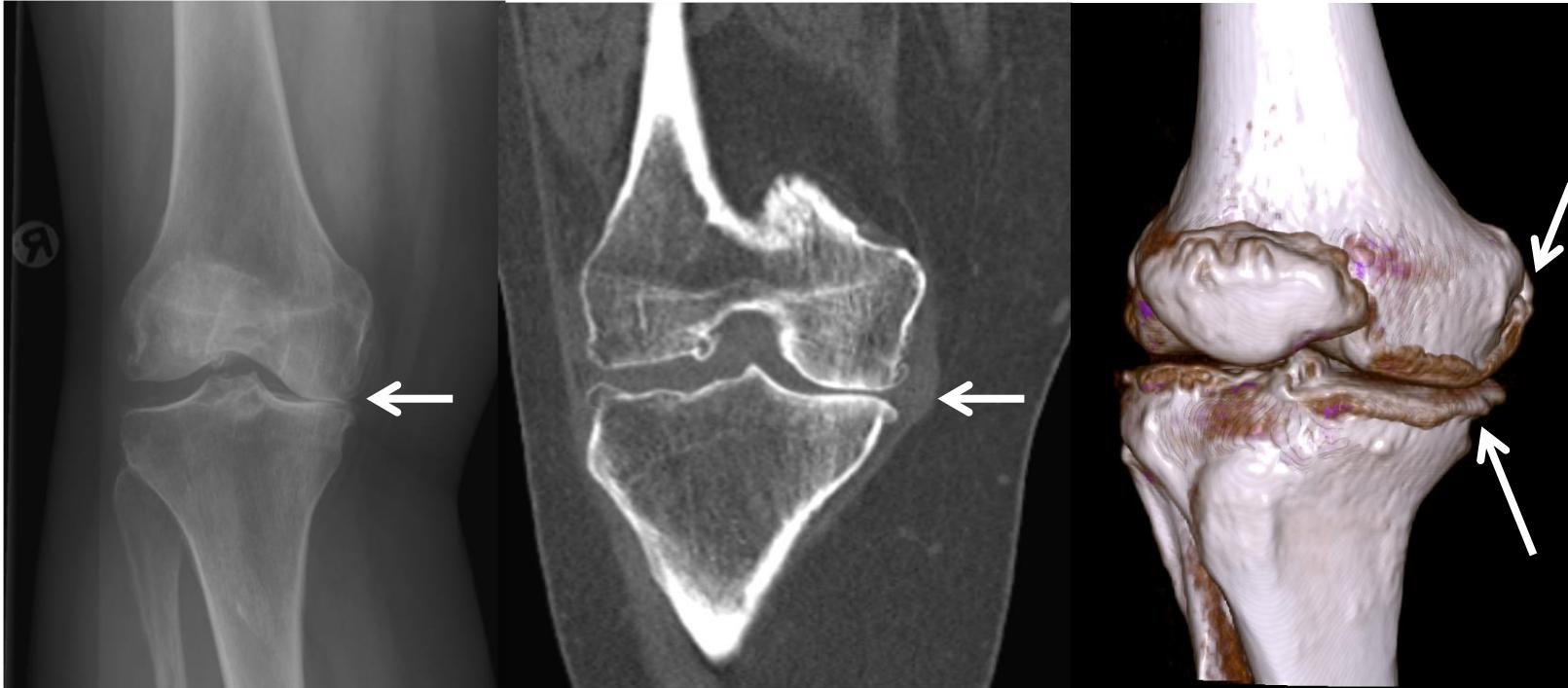


OA Joints Imaging approaches

X-ray can "only" visualize bone and indirectly cartilage and menisci as JSW

MRI can visualize all these structures, and US most of them in most locations

⇒ A much more detailed assessment is offered - but is it needed?





2 months between first symptom and TKR

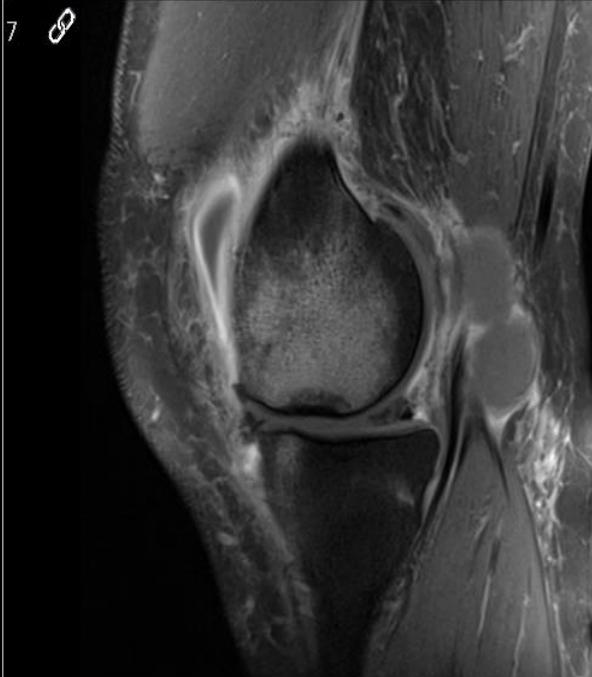
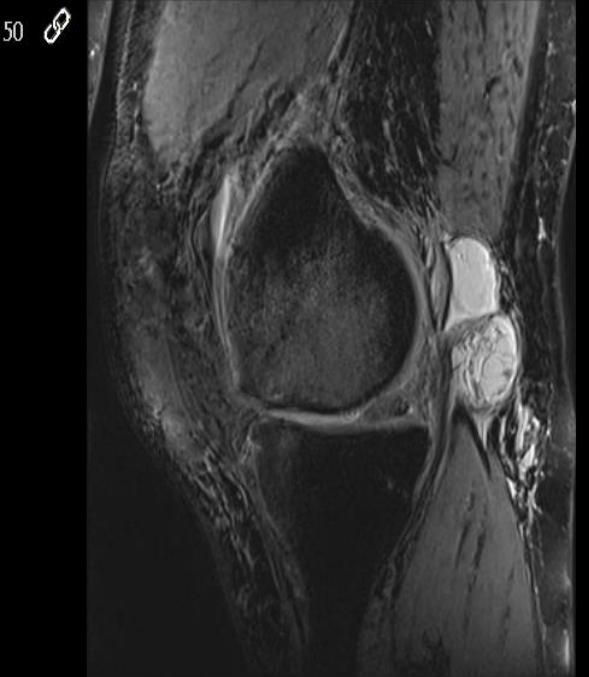
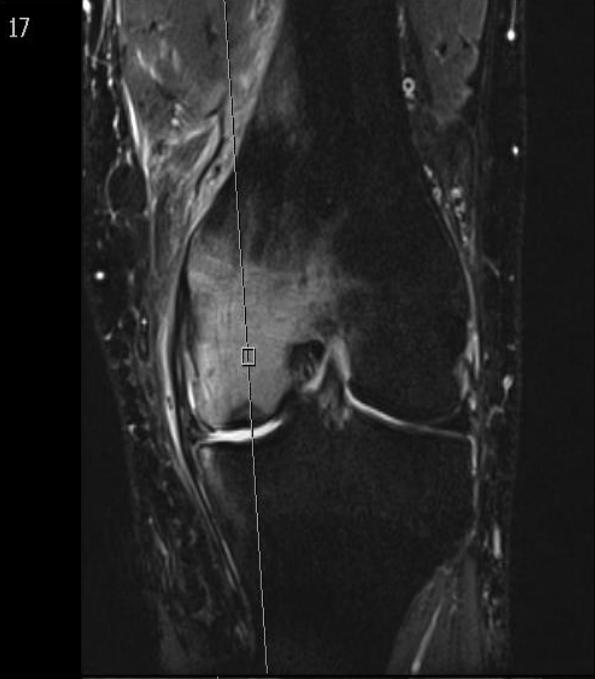
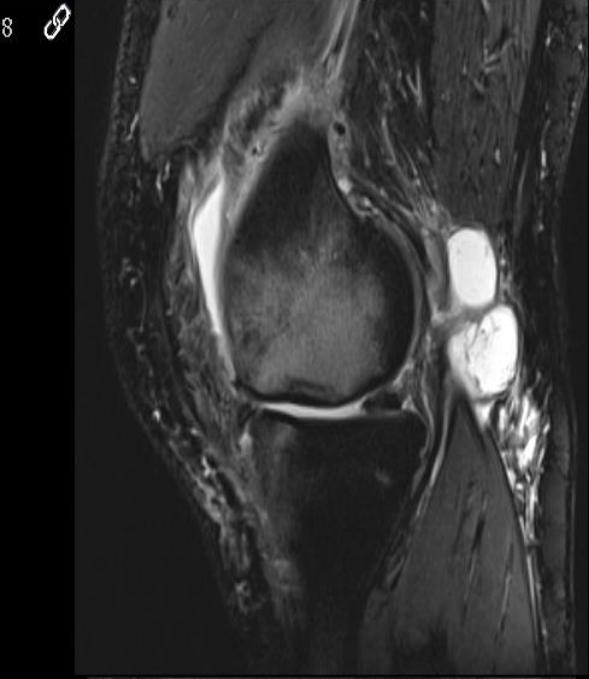


L:1200 W:6055

M:1.0 87.0mGy/cm²

17 May 2013 08:37:43

Se4 Im:1/1



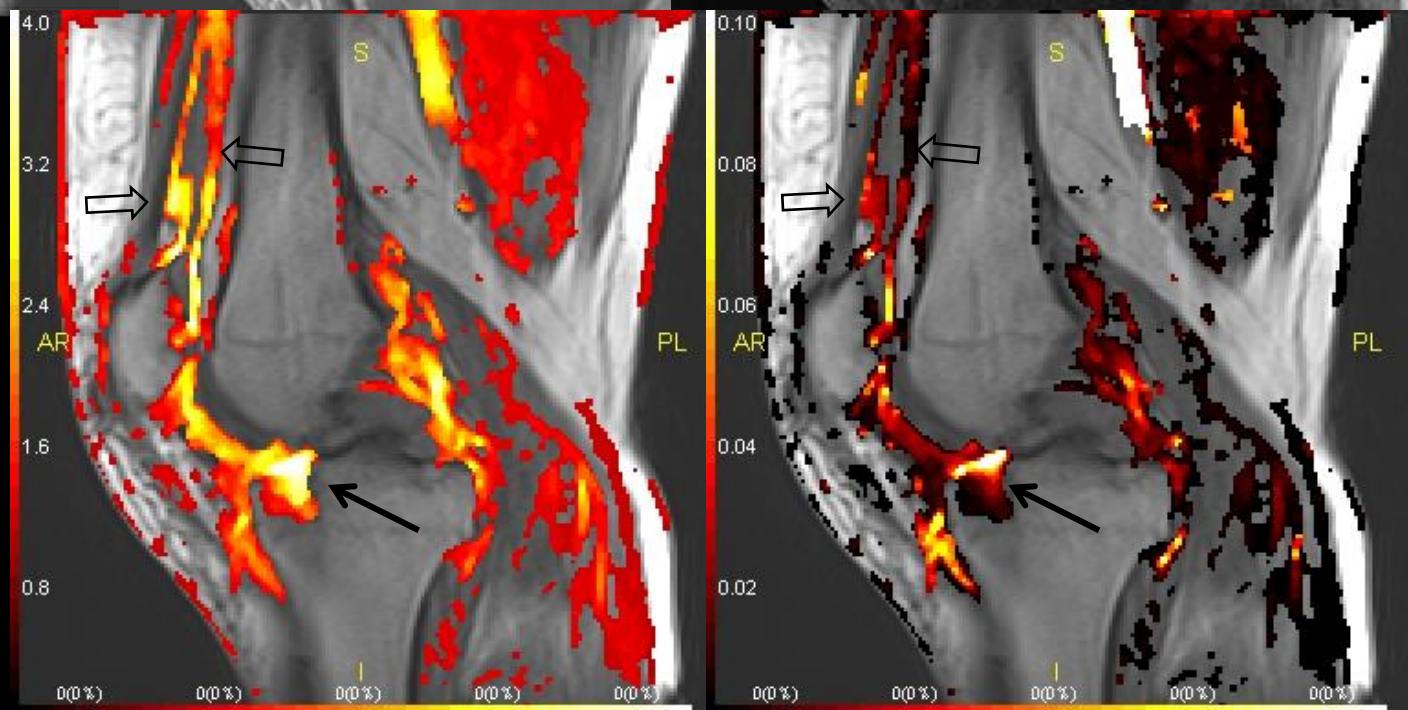


A

B

C

Knee OA Conventional MRI and DCE-MRI



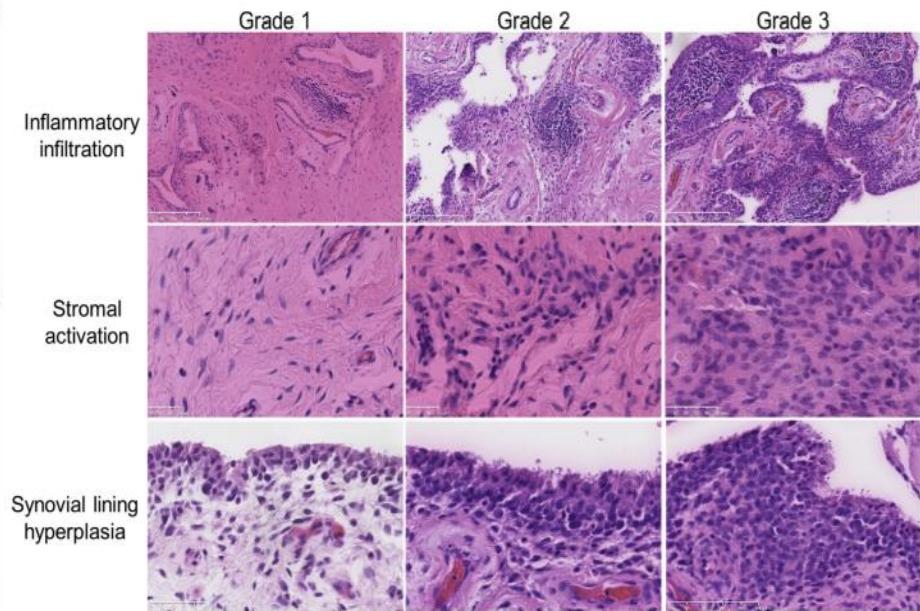
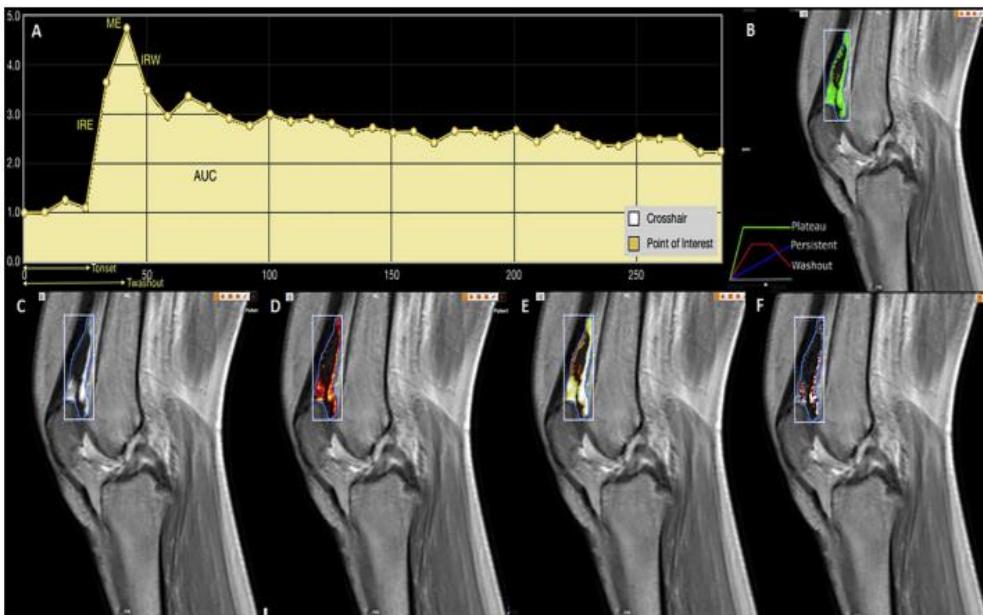
Osteoarthritis and Cartilage

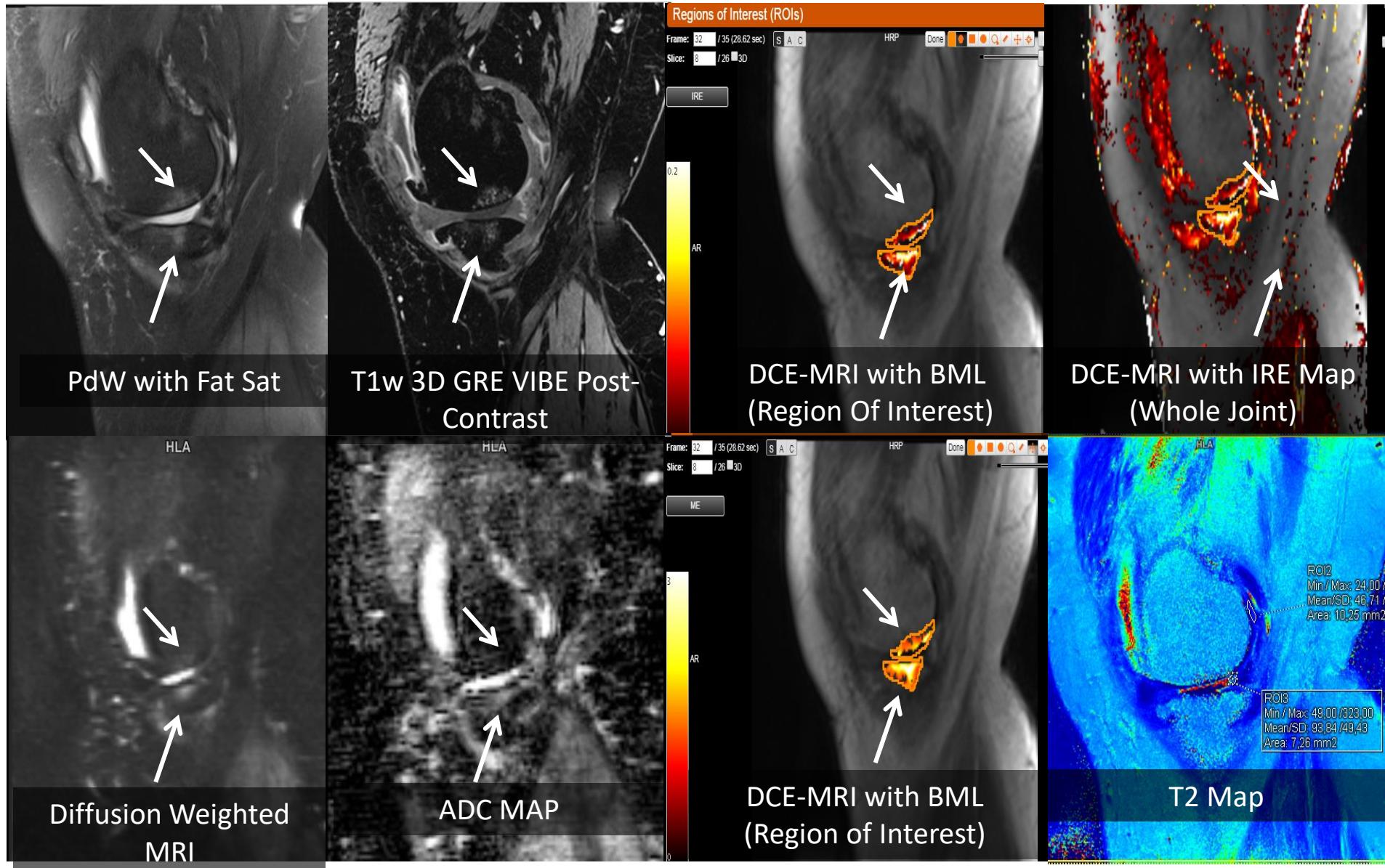


The association between histological, macroscopic and magnetic resonance imaging assessed synovitis in end-stage knee osteoarthritis: a cross-sectional study



R.G.C. Riis †‡§, H. Gudbergsen †, O. Simonsen ‡, M. Henriksen †¶, N. Al-Mashkur #,
 M. Eld #, K.K. Petersen †, O. Kubassova †‡, A.C. Bay Jensen §§, J. Damm †, H. Bliddal †,
 L. Arendt-Nielsen †‡, M. Boesen †‡*







Abnormalities found on scans in asymptomatic people

1,211 - age 20 - 70
Disk Bulging = 87%
Nakashima et al. (2015). Spine

51 men - age 40 - 70
Partial R.C Tear = 22%
Bursal thickening = 78%
Overall abnormalities = 96%
Girish et al. (2011). Am J Roent

Systematic review - 3,110
Disk Degeneration =
37% (20 y/o) to 96% (80 y/o)
Brinjikji et al. (2015) Am J Neuroradiol



Systematic review 5,397 knees
(>40yrs / <40yrs)
OA = 19 - 43% / 4 - 14%
CartilageDefect = 43% / 11%
Meniscal Tear = 19% / 4%
Culvenor et al. (2018). BJSM

Systematic review - 2,114
asymptomatic hips
CAM Deformity = 37%
Pincer deformity = 67%
Labral Injury = 68%
Frank et al. (2015). Arthroscopy

48 - mean age 47
Mortons Neuroma = 54%
Symeonidis et al. (2012). Foot Ankle Int

320 MRIs - Median age 51
ATFL pathology = 37%
O'Neil et al. (2017). Foot Ankle Ortho



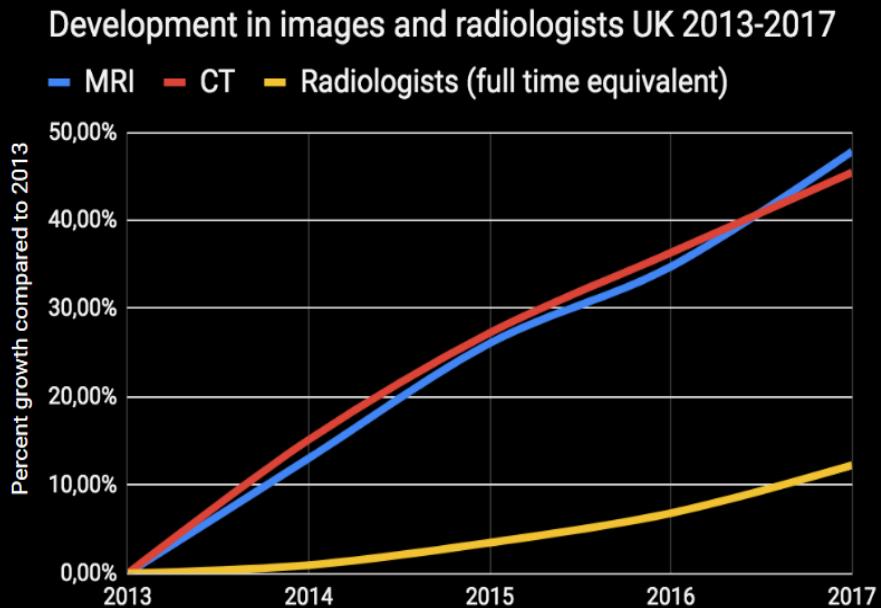


05
The Problem

3/10-19
DIKU

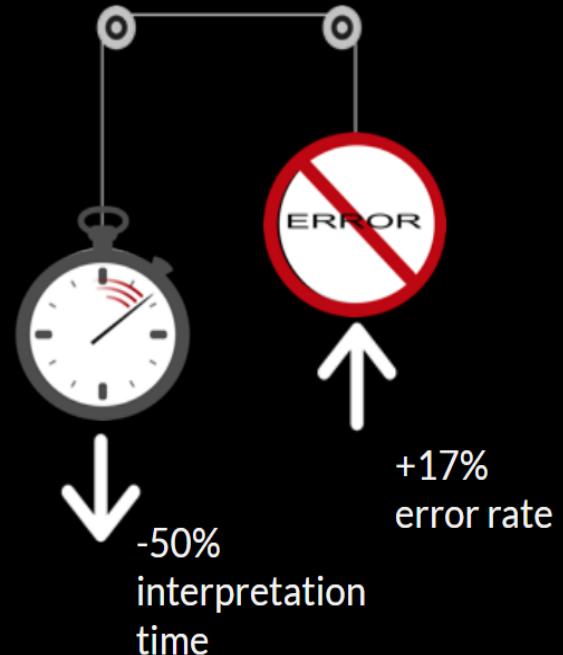
Building tomorrow's
augmented healthtech

Simply not enough radiologists to keep up with the growing amount of images at hospitals



*The Royal College of Radiologists (2017):
UK workforce census 2016 report.*

Sokolovskaya, E., et al. "The effect of faster reporting speed for imaging studies on the number of misses and interpretation errors: a pilot study." Journal of the American College of Radiology 12.7 (2015): 683-688.





Can AI can help radiologists tackle these challenges?

04
The Problem

“We need to find areas where AI can help us save more time - so we can spend our time more wisely and put our efforts where it's needed.”

Dr. Mikael Boesen
Professor, MSk Radiologist
Head of Department Bispebjerg Hospital



See video source



Radiobotics
Augmented Radiology



14
Our Product

3/10—19
DIKU

Building tomorrow's
augmented healthtech

Image analysis

Based on advanced
computer vision
and deep learning
methods

The screenshot shows a dual-panel interface. On the left is a grayscale X-ray image of a knee joint. On the right is a structured report titled "Osteoarthritis X-ray Report". The report includes patient information (OA/P9682600), study details (OA/XRAY*SCREENING*KNEE (#1)), and processing flags (Preliminary, Partial, Unverified). The findings section notes a narrow joint space in the medial compartment and osteophytes on the medial side of the tibia. It also states that the right knee has no OA signs and the left knee has early-stage OA.

Generated report

Fully Automated
report of knee
arthritis

Integratable into
PACS

Currently undergoing
clinical test at
hospitals

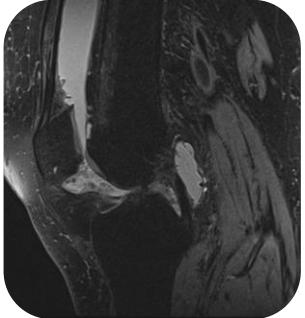


Examples of possible imaging strategy for Phenotyping osteoarthritis in the future?

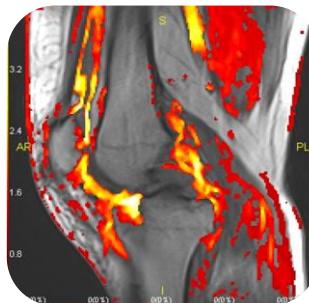
Multimodality imaging



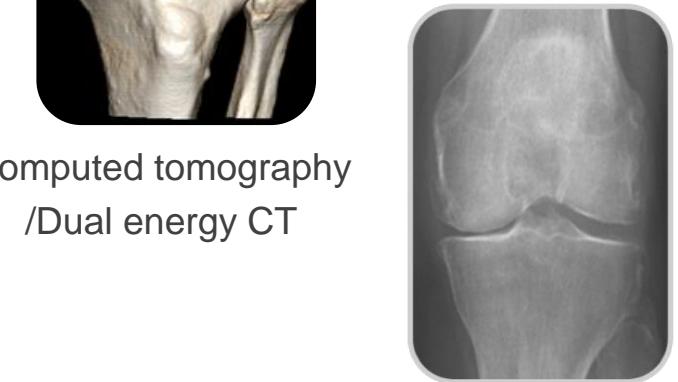
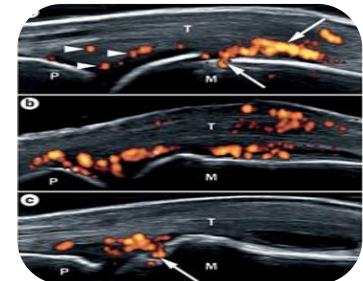
Computed tomography
/Dual energy CT



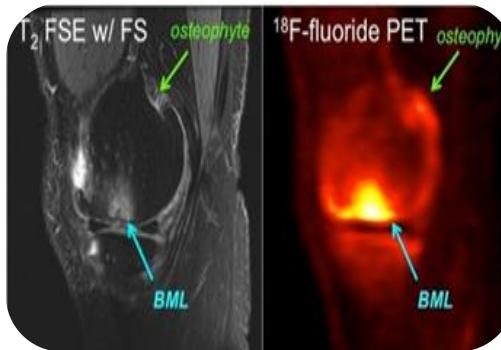
MRI



DCE-MRI



Conventional
radiography



Nuclear
medicine



Take home message:

- Conventional standing radiographs of the knee in 2 planes is the recommended and often only imaging modality needed for diagnosing and classifying knee. Skyline view is not standard - only in a limited number of patients.
- Knee OA is a whole joint disease involving, all tissue, incl muscle
- Ultrasound detect osteophytes and effusion as well as meniscal extrusions better than conventional radiographs and MRI is able to detect most tissue changes – but is it needed?.
- Degenerative arthritis is characterized by focal joint space narrowing, osteophytes, subchondral sclerosis and cyst formations, and subluxations





Take home message:

- If crystal deposition diseases (CPPD and Gout) is suspected consider CT , DECT or Conebeam CT
- Emerging evidence that OA is driven by at least 4 pro-inflammatory phenotypes
- When a drug for specific OA phenotypes is developed, more advanced imaging might be considered in clinical practice
- With increasing number and size of imaging examinations done per patient, AI algorithms for i.e automatic X-ray reading needs to be implemented



Tak 😊





R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Erik Dam



Kan AI diagnosticere OA fra MRI?

ROAD Symposium

Erik Dam (erikdam@di.ku.dk)
Associate Professor
Head of Data Science Lab (CS)

UNIVERSITY OF COPENHAGEN



AI – Artificial Intelligence – Kunstig Intelligens



<https://www.surveyclo.com/blog/how-artificial-intelligence-is-changing-development/>



<https://www.theringer.com/tech/2018/11/8/18069092/chess-alphazero-alphago-go-stockfish-artificial-intelligence-future>



Terminator, 1984, Arnold Schwarzenegger

Kan AI diagnosticere OA fra MRI?

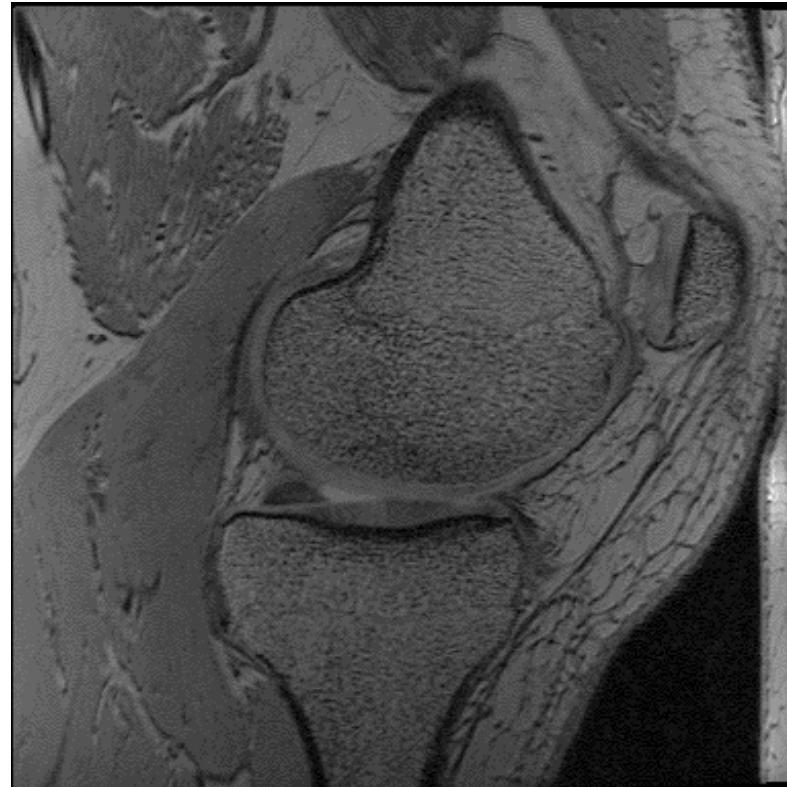
Skridt frem mod diagnose:

1. Tag MRI
2. Find og modellér de relevante strukturer
3. Detektér abnormaliteter og deres grad
4. Beskriv i rapport og visualisér

MRI Sekvenser

Standard-sekvenser findes.

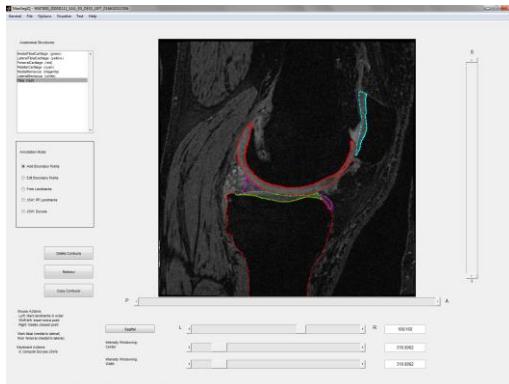
Her eksempel fra Bispebjerg/Frederiksberg:



Knee Imaging Quantification (KIQ)

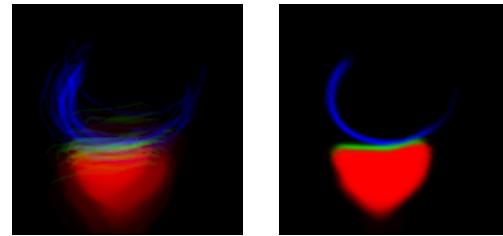
TRAINING

Expert annotation

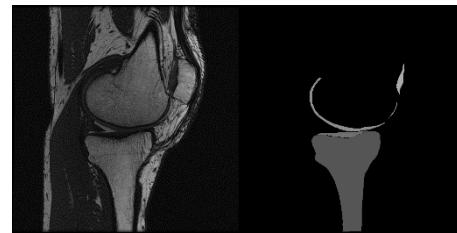


SEGMENTATION

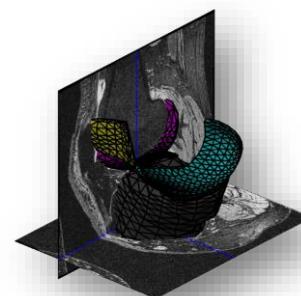
Registration to training data



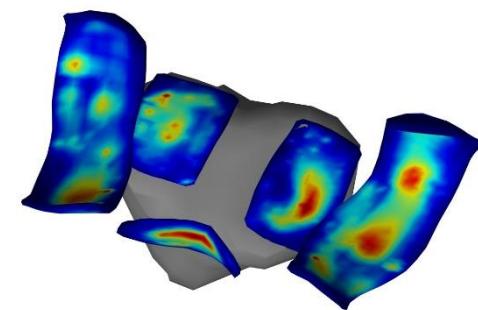
Voxel classification (ML)



Shape Model



BIOMARKERS



Measurements:

- Thickness
- Smoothness
- Cavity
- Homogeneity
- Congruity
- Contact Area
- ...

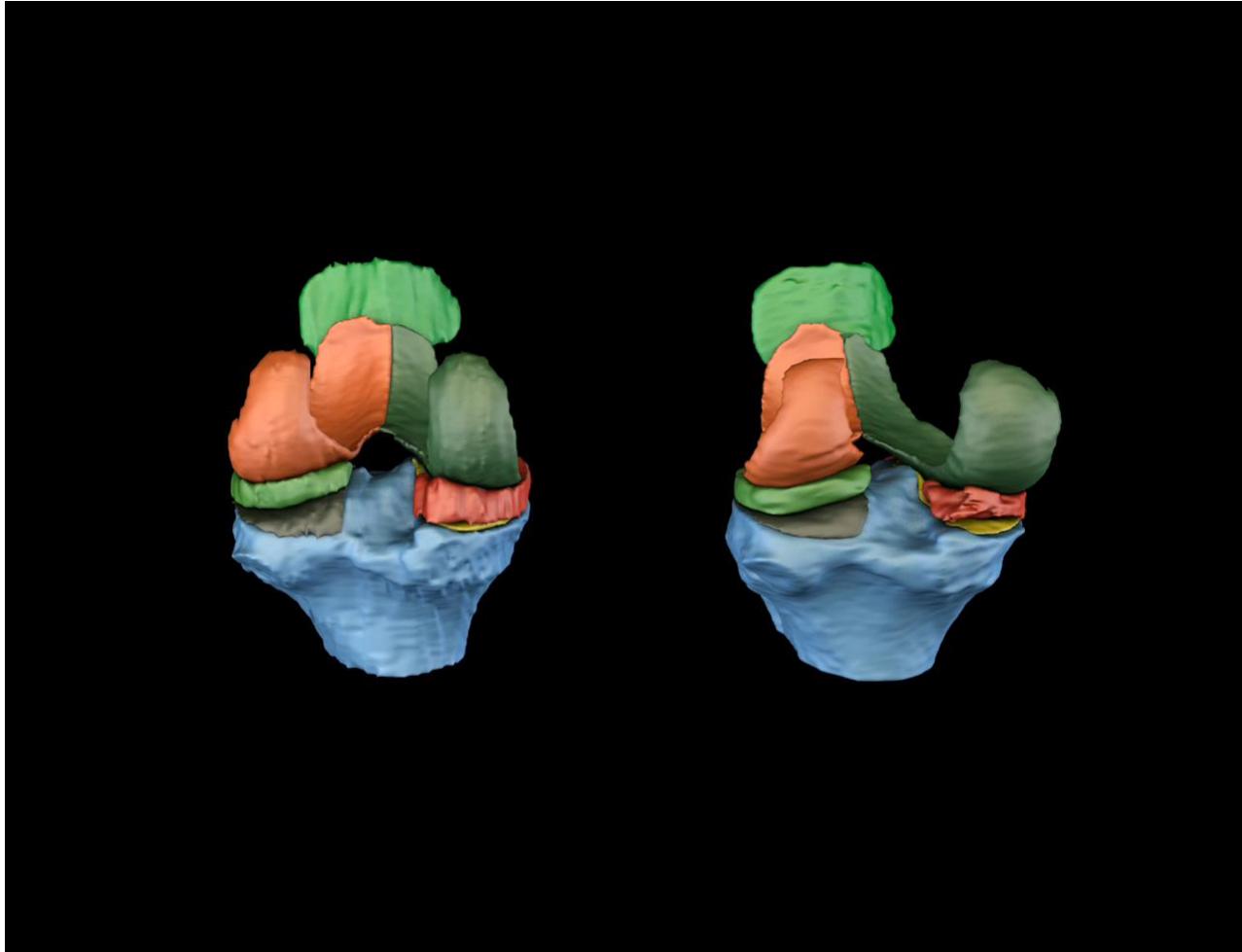
[Folkesson et al, 2005, TMI]

[Dam et al, 2007, OAC]

...

[Dam et al, 2018, MRM]

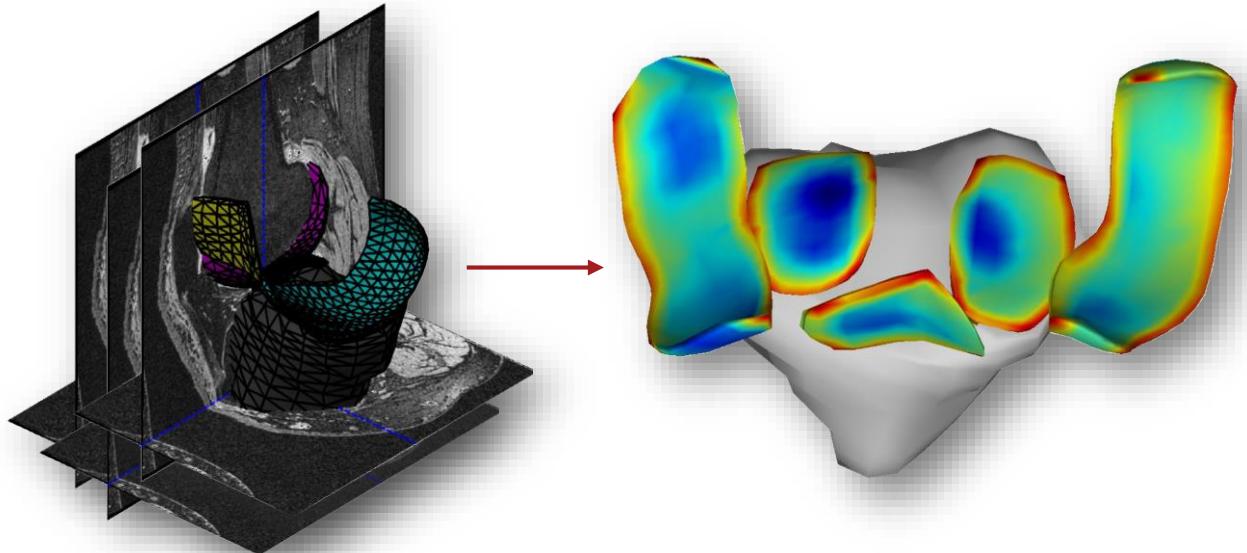
Quiz



[Perslev et al, 2019, MICCAI]

Statistik over kohorter

Analyse af alle OAI baseline MRI ($n=4968$) giver følgende gennemsnits-knæ:

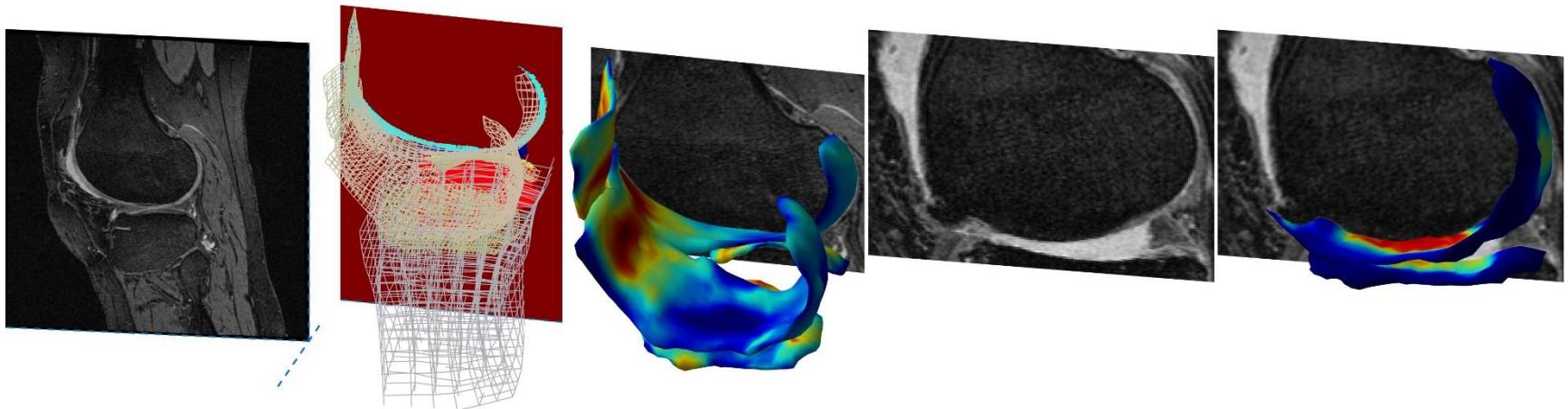


Vi kan nu lave statistik over hvordan normale og patologiske knæ ser ud.

OAI: OsteoArthritis Initiative, US NIH funded study, following subjects with yearly scans, questionnaires, etc.

Eksempel på mål: Cartilage Cavity – huller i brusken

Vi kan detektere og måle både små overflade-uregelmæssigheder og store huller i led-brusken:



Konklusioner:

- Cavity korrelerer med smerte
- Hvis overvægtige taber sig, forbedres Cavity-målet

[*Dam et al, 2018, MRM*]
[*Runhaar et al, 2019, Cart*]

Mange andre resultater ...

- Score Kellgren & Lawrence from Radiographs
Tiulpin et al, 2018, Nature Scientific Reports

Utallige MRI publikationer og metoder:

- Forudsigelse af led-implantations-operationer
- Måle led-brusk tykkelse/revner/…
- Måle menisk protrusion/revner/…
- Måle synovial-inflammation
- ...

Kan vi diagnosticere OA fra MRI?



Kan AI diagnosticere OA fra MRI?

Ja!

- OA kan scores (e.g. Kellgren and Lawrence)
- OA kan måles (e.g. brusk-tykkelse)
- OA kan forklares (e.g. Cavity)

Nej!

- Den typiske patient får ikke MRI
- AI er stadig snævert-synet
Focus på specifikke strukturer
Tager ikke højde for andre patologier
- Der er ikke effektive behandlinger

Givet effektiv behandling med krav om konkret diagnostisk metode baseret på røntgen eller MRI, så giv os 2-3 år ... (i USA)



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

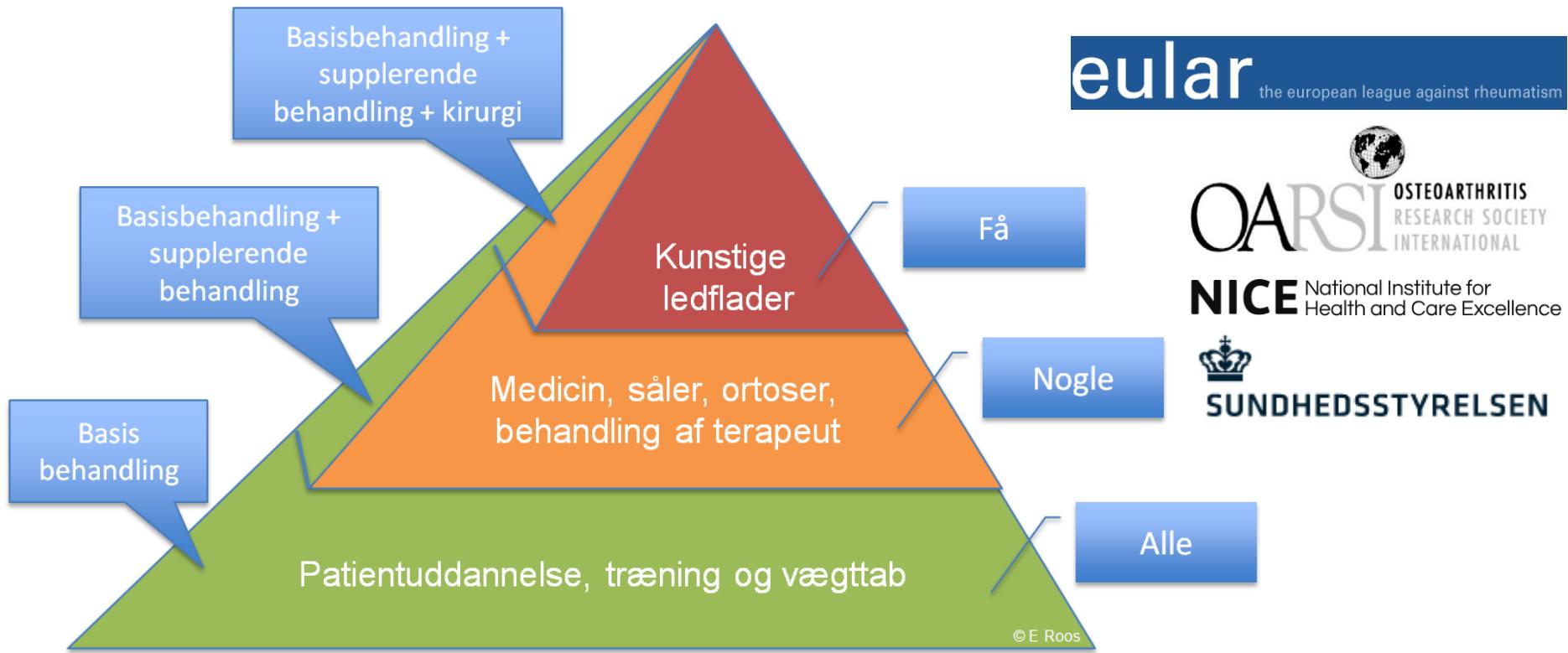
Søren Skou



Ikke-operativ behandling af knæartrose - evidens og anbefalinger

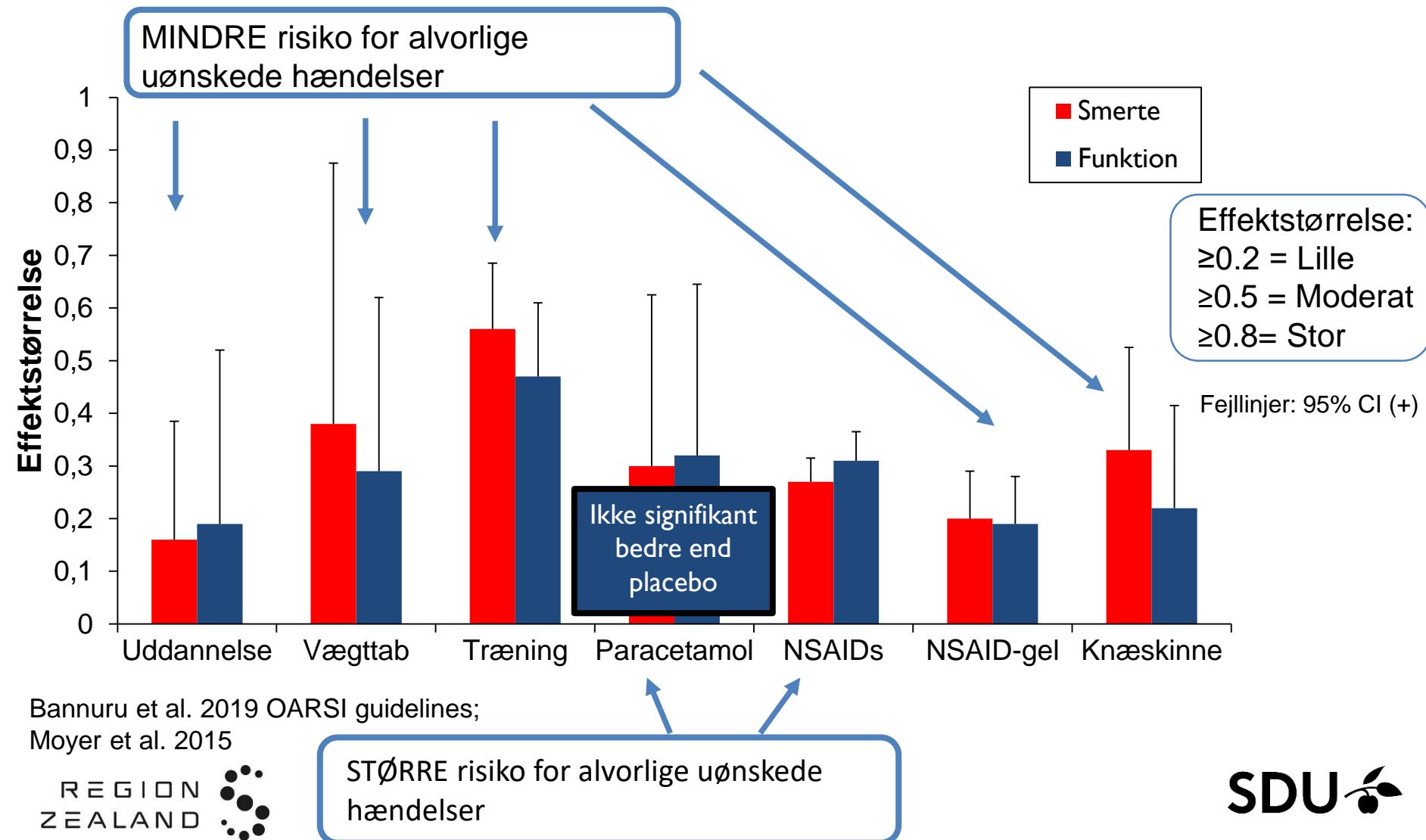


Anbefalinger ift. behandling af knæartrose



Fernandes et al. 2013; Bannuru et al. 2019; NICE 2014; Roos & Juhl 2012,
Sundhedsstyrelsen 2012

Effektstørrelser for hyppige ikke-operative behandlinger



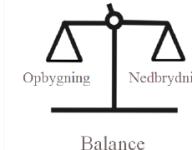
Patientuddannelse og self-management

- Tilbyd mundtlig og skriftlig information for at øge forståelsen for artrose og behandling og for at undgå misforståelser
- Tilbyd det som en integreret, ongoing del af behandlingen
- Aftal individualiserede self-management strategier med fokus på bl.a. træning og vægttab



Hvad er artrose?

Artrose er en lidelse, som er meget almindelig. Artrose rammer hele ledet, men frem for alt ledbrusken, som bliver tynd og skrøbelig. Dette kan skyldes, at frisk brusk udsættes for alt for stor belastning, eller at brusken af en eller anden årsag er syg og ikke tåler normal belastning. Artrose er tidligere ofte blevet beskrevet som siltage. Dette er misvisende, idet brusken har behov for belastning for at nydannes og eftersom en ubalance mellem opbygning og nedbrydning ikke behover at skyldes nedslidning af ledet. Artrose kan derfor bedre betegnes *Ledsvigt* (Figur 1).



Opbygning
Nedbrydning
Balance



Opbygning
Nedbrydning
Unbalance

Figur 1: I et raskt led er der balance mellem opbygning og nedbrydning af brusk, mens der i et led med artrose er større nedbrydning end opbygning af brusk.

Artrose er den mest almindelige årsag til funktionsnedsættelse hos ældre mennesker, men er også almindelig hos yngre og midaldrende. Omrent 5% i alderen 35-54 år har artrose, af disse har mange skadet deres led tidligere i livet f.eks. ved sport. Cirka 8 % af befolkningen i aldersgruppen 50-70 år har besvær relateret til artrose og forekomsten øges i ældre aldersgrupper.

Det raske led

Et led er en forbindelse mellem to tilstødende knogler. Knoglene ender her beklædt med brusk, som udgør ledets glideflader. Rundt om ledet er en ledkapsel, som stabiliserer ledet og forsyner det med ledvæske. Ledvæsken fungerer som smoremidde og næring. For at kunne bevæge ledene har vi muskulatur rundt om og ledbånd, som stabiliserer (figur 2).

Fernandes et al. 2013; NICE 2014; Skou et al. 2018

Vægtab (for BMI \geq 25):

- Mål: Vægtab på over 5%
- Typisk
 - 1) Livsstilssamtale hos egen læge
 - 2) Livsstilssamtale ved andre faggrupper
 - 3) Kommunale tilbud om sund livsstil



Christensen et al. 2007; Fernandes et al. 2013; NICE 2014

Smertestillende medicin

Osteoarthritis and Cartilage 27 (2019) 1578–1589

Osteoarthritis and Cartilage



OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis



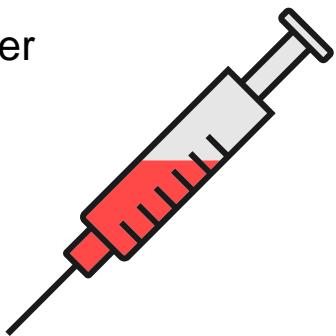
- NSAID som creme/gel anbefales som førstevalg
- NSAID som piller kan anvendes, dog ikke ved patienter med kardiovaskulære komorbiditeter
- Opioider anbefales ikke
- Paracetamol anbefales ikke → OBS dette er i modsætning til Nationale Kliniske Retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen fra 2012

Bannuru et al. 2019 OARSI guidelines; Sundhedsstyrelsen 2012

Steroidinjektion

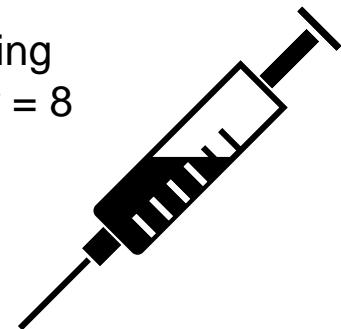
- Anbefales i OARSI guidelines som behandling af akutte smerter, MEN
- Gentagen behandling anbefales ikke

Kortikosteroider hver
3. måned i 2 år = 8
injektioner



vs.

Saltvandsindsprøjtning
hver 3. måned i 2 år = 8
injektioner



- Ingen forskel i smertereduktion efter 2 år
- Større tab af bruskvolumen i gruppen der fik steroider injektion

Bannuru et al. 2019 OARSI guidelines; McAlindon et al. 2017

Andre ikke-operative behandlinger

- En knæeskinne, der aflaster det mediale ledkammer, ser ud til at have lille til moderat effekt ved medial knæartrose
- Ledmobilisering og manipulation ser ud til at have en moderat effekt
- Såler, glukosamin, TENS, ultralyd, laser etc. kan ikke anbefales på nuværende tidspunkt

Moyer et al. 2015; Parkes et al. 2013; Henriksen & Skou 2017; Skou & Rathleff 2020; Xu et al. 2017



Hvad hvis vi kombinerer ikke-operative behandlinger?



+



=

Mere effektivt end standardbehandling efter 30mdr.

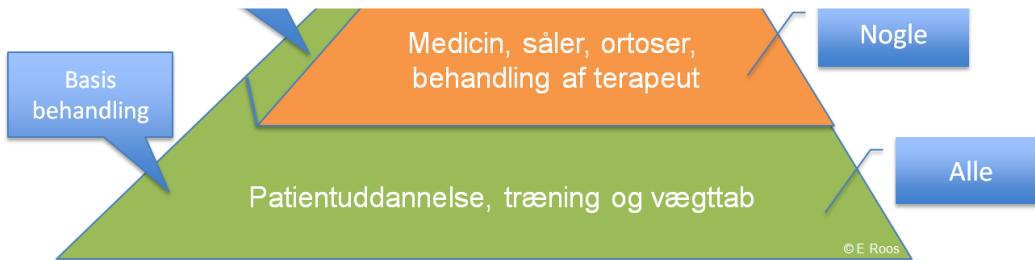
Hurley et al. 2012



=

Mere effektivt end træning og diæt alene efter 18mdr.

Messier et al. 2013



Mere effektivt end skriftlig information ved 12 og 24mdr.

Skou et al. 2015 og 2018

PROgrez



ROAD



KEEP MOVING!
RESEARCH EXCELLENCE
IN MUSCULOSKELETAL
HEALTH AND EXERCISE
FOF

Tak til:
Patienter, samarbejdspartnere
og fonde

Søren Thorgaard Skou
stskou@health.sdu.dk



[@STSkou](https://twitter.com/STSkou)

REGION
ZEALAND



SDU





R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Marius Henriksen



ROAD

TRÆNING DET NYE SORT

Marius Henriksen
Professor i Fysioterapi
Parker Instituttet | Fysioterapien
Bispebjerg-Frederiksberg Hospital, Københavns Universitet



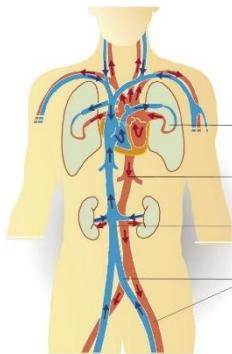
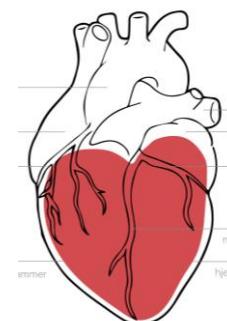
Region
Hovedstaden



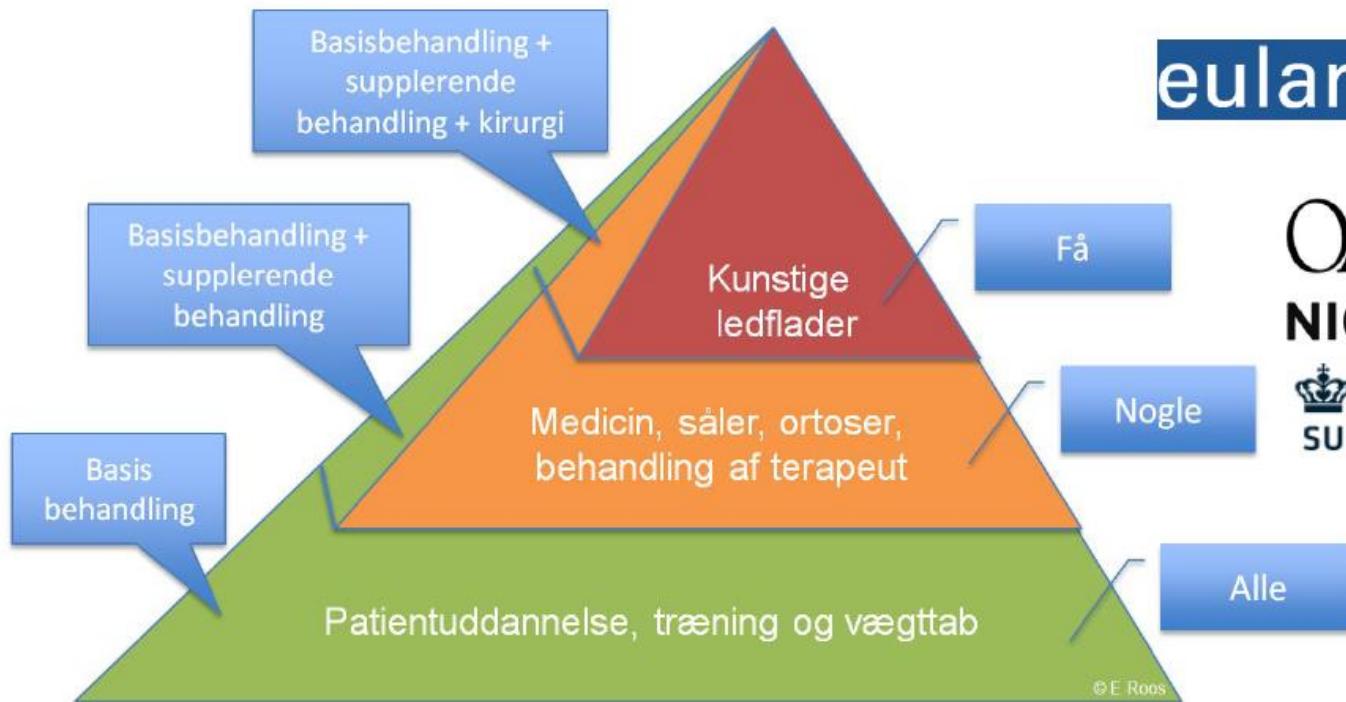
HVAD MENER VI NÅR VI TALER OM
"TRÆNING TIL ARTROSE"?

HVAD MENER VI NÅR VI SIGER "TRÆNING TIL ARTROSE"?

- Knæartrose (og/eller hofteartrose)
- Træning som behandling af kardinalsymptomer
- Ikke generelle sundhedsfremmende effekter af træning



HVAD MENER VI NÅR VI SIGER "TRÆNING TIL ARTROSE"?

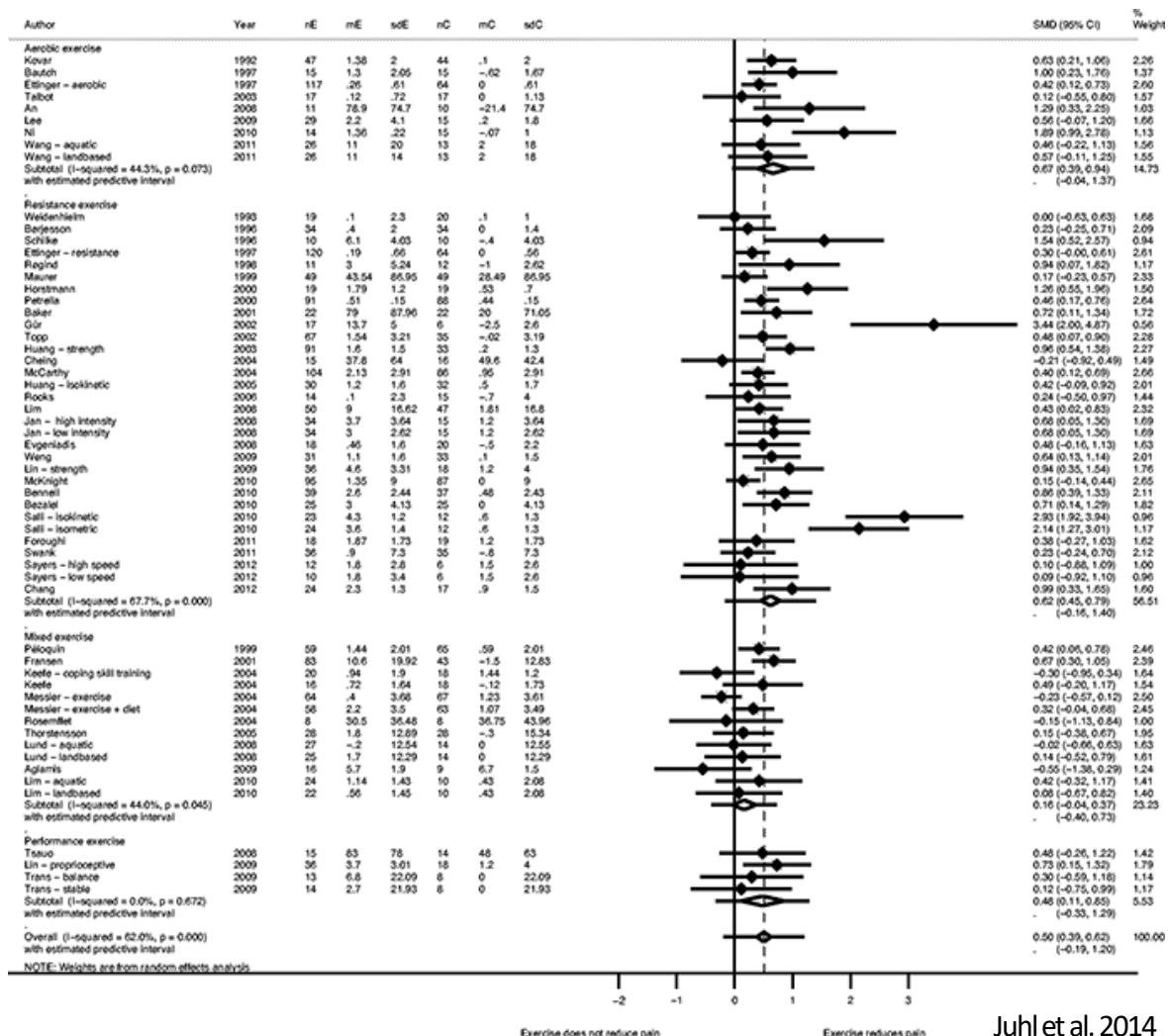


eular
the european league against rheumatism

OARSI
OSTEOARTHRITIS
RESEARCH SOCIETY
INTERNATIONAL

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

SUNDHEDSSTYRELSEN



Juhl et al. 2014



Muskelstyrke

Styrketræning



Anden form for træning



SMD: 0.45
[95% CI 0.09 to 0.81]
P= 0.014

Smerter

Styrketræning



Anden form for træning



SMD: 0.11
[95% CI -0.24 to 0.45]
P= 0.547

Fysisk funktion

Styrketræning



Anden form for træning

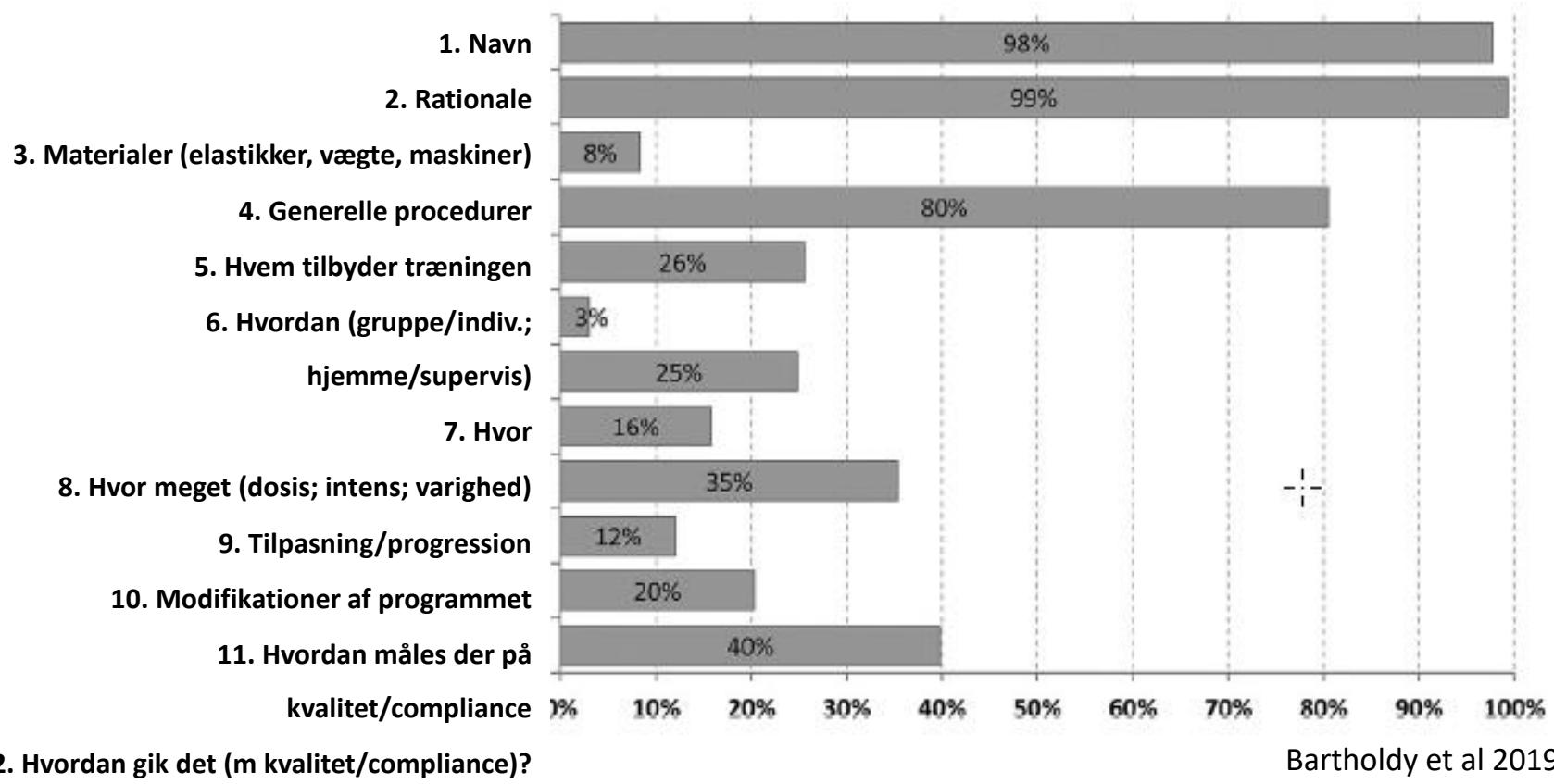


SMD: 0.15
[95% CI -0.24 to 0.55]
P= 0.449



Bartholdy et al 2017

Proportion of interventions (n=133) with complete reporting of each of the TIDieR/CERT items



Bartholdy et al 2019



Muskelstyrke

Styrketræning

SMD: 0.45
[95% CI 0.09 to 0.81]
P= 0.014

Smerter

Styrketræning

SMD: 0.11
[95% CI -0.24 to 0.45]
P= 0.547

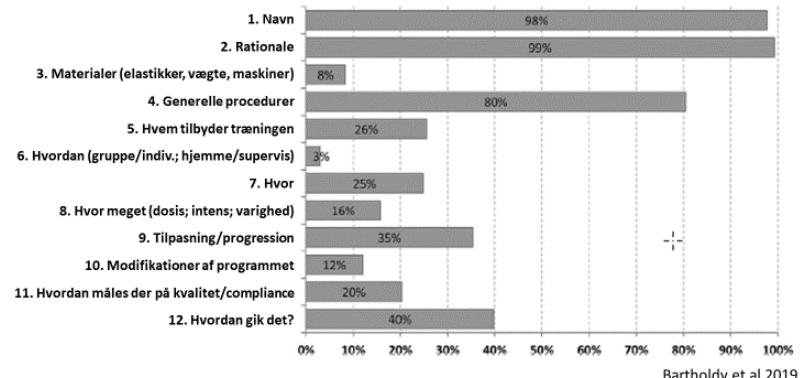
Fysisk funktion

Styrketræning

SMD: 0.15
[95% CI -0.24 to 0.55]
P= 0.449

-1 -5 0
Favours Exercise vs Control

Proportion of interventions (n=133) with complete reporting of each of the TIDieR/CERT items



Bartholdy et al 2019

SORT BOKS

HVEM HAR GLÆDE AF
TRÆNING?

DIAGNOSTISKE KRITERIER

KNÆ

1. Smerter
2. Osteofytter (røntgen)
3. OA Synovialvæske (lab)
4. Alder > 40 år
5. Morgenstivhed
6. Crepitus

1,2 eller 1,3,5,6 eller 1,4,5,6

HOFTE

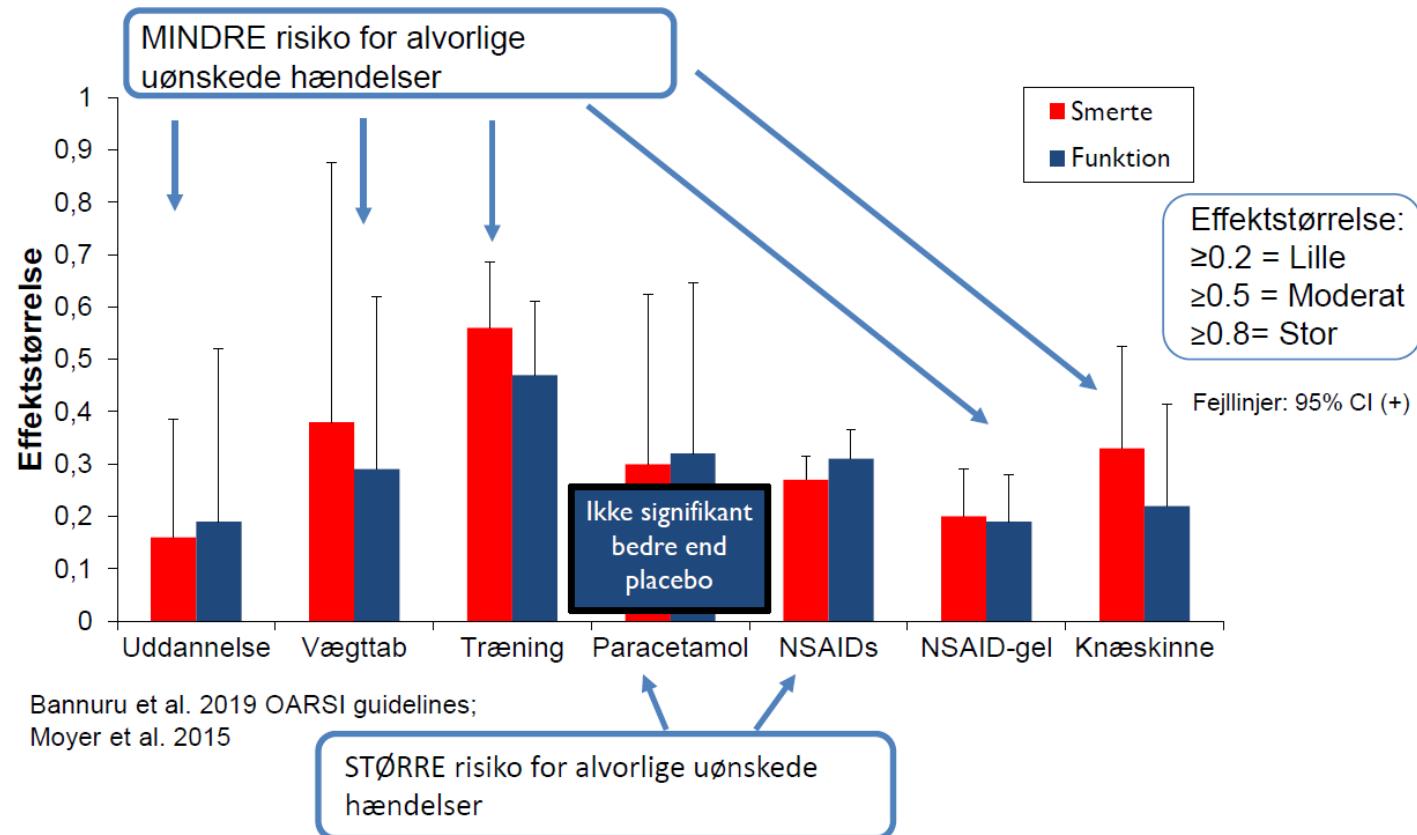
1. Smerter
2. ESR < 20 mm/h
3. Osteofytter (røntgen)
4. Ledspalteforsnævring (røntgen)

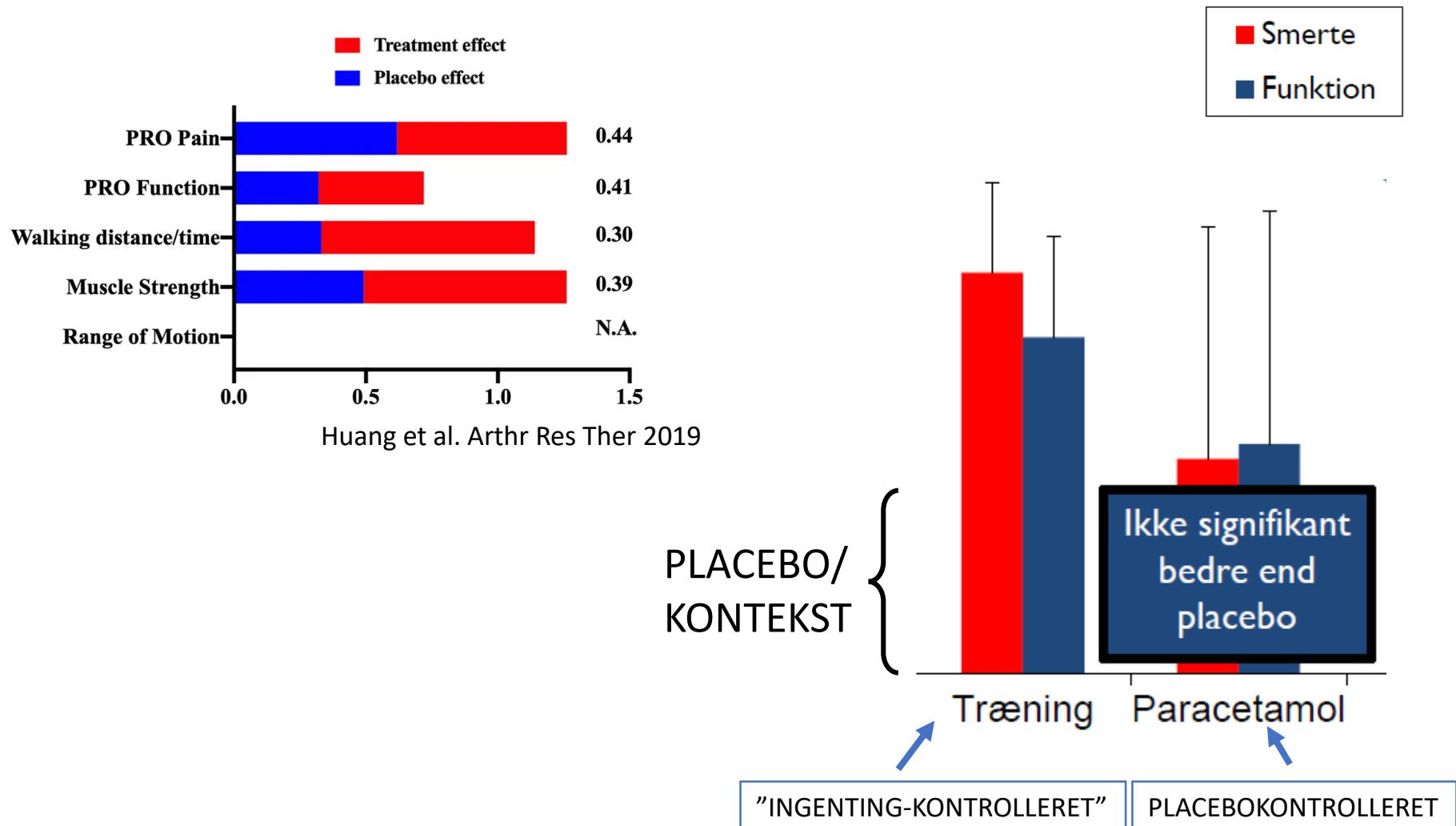
1,2,3 eller 1,2,4 eller 1,3,4

BMJ Open Subgrouping and TargetEd Exercise
pRogrammes for knee and hip
OsteoArthritis (STEER OA): a
systematic review update and
individual participant data meta-
analysis protocol

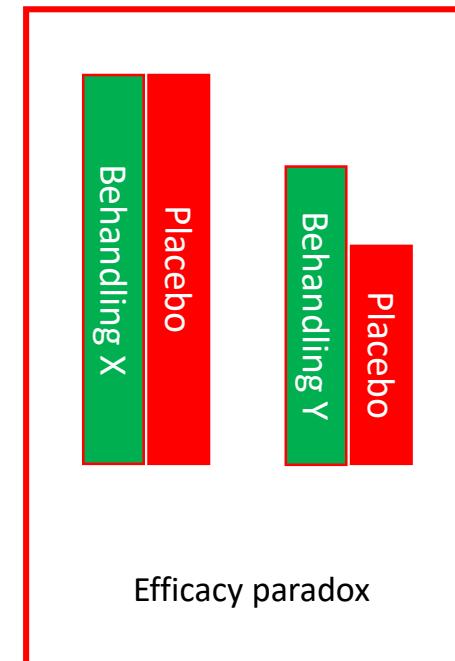
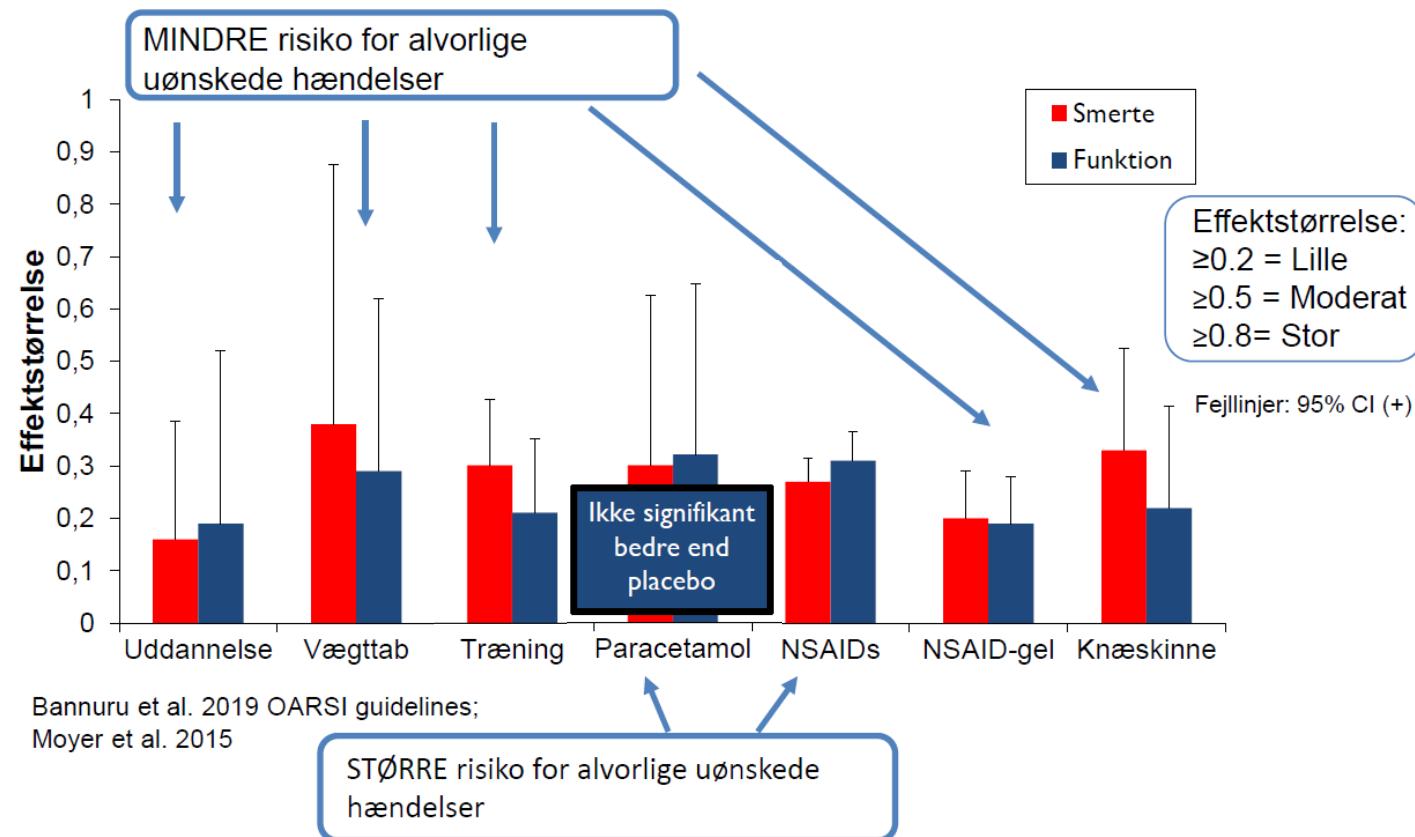
HVILKEN EFFEKT KAN MAN
FORVENTE?

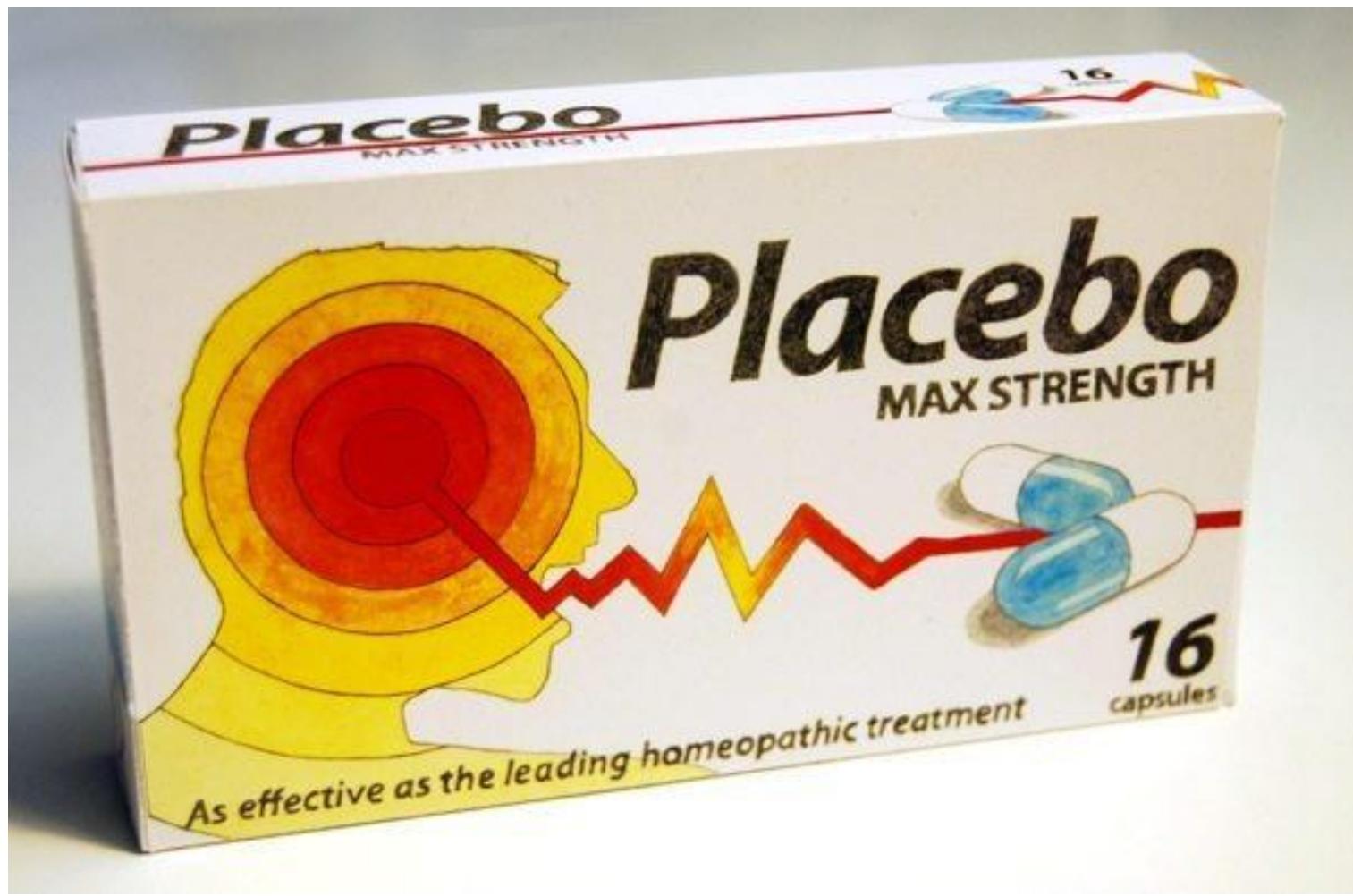
Effektstørrelser for hyppige ikke-operative behandlinger





Effektstørrelser for hyppige ikke-operative behandlinger





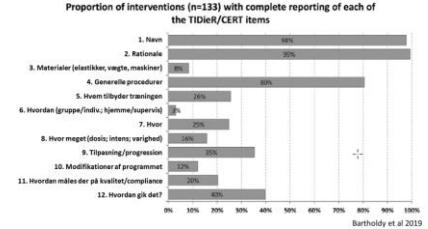
Fysioterapeut søger (9t/uge)

elisabeth.ann.bandak@regionh.dk

Opsummering



- Træning kan give færre smerter og øget funktionsniveau
- Vi kender ikke de underliggende mekanismer
- Der er stor heterogenitet i patientgruppen
- One-size does not fit all
- Vi ved ikke hvilken type træning der er bedst
- Vi kender andelen af specifikke vs. placebo-effekter
- Træning – en sort boks



Fysioterapeut søges (9t/uge)

elisabeth.ann.bandak@regionh.dk

Den træning der virker er den der bliver lavet

Den træning der bliver lavet er den der virker

Tak for opmærksomheden

marius.henriksen@regionh.dk



ROAD



Fysioterapeut søgeres (9t/uge)
elisabeth.ann.bandak@regionh.dk



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Anne Møller

Knæartrose - status for ikke-operativ behandling

Udfordringer i primærsektoren

Anne Møller

Praktiserende læge, ph.d. og Postdoc ved Forskningsenheden for Almen Praksis
Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin



ROAD

Research in OsteoArthritis Denmark

Smærter i knæet – obs slidgigt?





Afhjælpe Thorvalds smerter
Bedre Thorvalds funktionsevne

Afveje fordele og ulemper ved
behandling
Tage hensyn til Thorvalds
forventninger og ønsker

omtar

krav



Pejlemærker for faget almen medicin

Almen medicin er et videnskabeligt fag med lægepraktiske baseret på enkelte og tekniske fra de tre klassiske videnskabelige felter: naturvidenskab og teknik. Pejlemærket skal tilslutte til, at vi som almennede videnskabelige felter gennemgår:

- deler over samlig medfald og udviklingslinjer fra den enkelte praksis
- har en tilslutning til næste form for faglig udveksling, hvilket kan være fagforening
- har fælles interesse i forskning og praksis
- har et eksempel tilfør for almennede, hermed også til dem



Vi holder large-patient-relationen i hævd



Vi finder og behandler de syge og lader de raske være raske



Vi giver mest til dem, som har størst behov



Vi skaber en dialog, der fremmer sundhed hos den enkelte



Vi deltager i uddannelse, forskning og udvikling af kvalitet



Vi tager ansvar lokalt, tværfagligt og tværsektorligt



Vi beskriver og bruger erfaringerne fra praksis

- Large patient relationen er på grundlag af faglig forskning.
- Large patient relationen opbygges på nærmest forenklede, gennemgående teknik og kommunikation.

- Vi hjælper patient og patientens process. Hjælper og oplyser om praksisen og patientens teknik.
- Vi har fokus på den enkelte patient. Fokus og viden i medfald og foretakelse af behandlingen.
- Vi beholder hensyn på omstændigheds- og praksisudvikling.

- Vi tilskrives ressourcer på en måde, der tilskrives et individuelt dialog i medfald/medvirkning.
- Vi anser høj værdi ved dem, der har stor betydning for medfald og betydning.

- Vi kommunikerer på en måde, der gør opmærksomheden til eneste til et fælles medfalds medfald.
- Vi tilskrives patienten respekt, betragtning og vurdering ved behovet heraf fra en god patient dialog.
- Vi modtager patientens ressource, særlig medfald og medvirkning i en højtidlig dialog om medfald.

- Vi tager ansvar for at nære vidende og dialoghedsforskerighed indenfor videnskaben og praksisen.
- Vi beholder en kontinuitet og kontak til myndighed, forskning og ledere fra fag.
- Vi deltager i udviklingen af kvalitetskriterier.

- Vi tager ansvar for at få nære medfaldsmedfald og medfaldsmedfaldskriterier.
- Vi varetager forskning om opdagelse og besejring af medfaldsmedfaldsmedfald.

- Vi arbejder med fagpraktiseres tekniske udvikling og tekniskuddeling, men gennem spædte almennedevidenskab, teknologi og teknisk videnskab til udvikling for fagpraktiser.
- Vi har opmærksomme på næste teknologi til at udvikle teknikken, der forsker, opdagelse, opdagelse af medfaldsmedfaldsmedfaldsmedfald.

Læs mere på dsam.dk/fc/pejlemærker

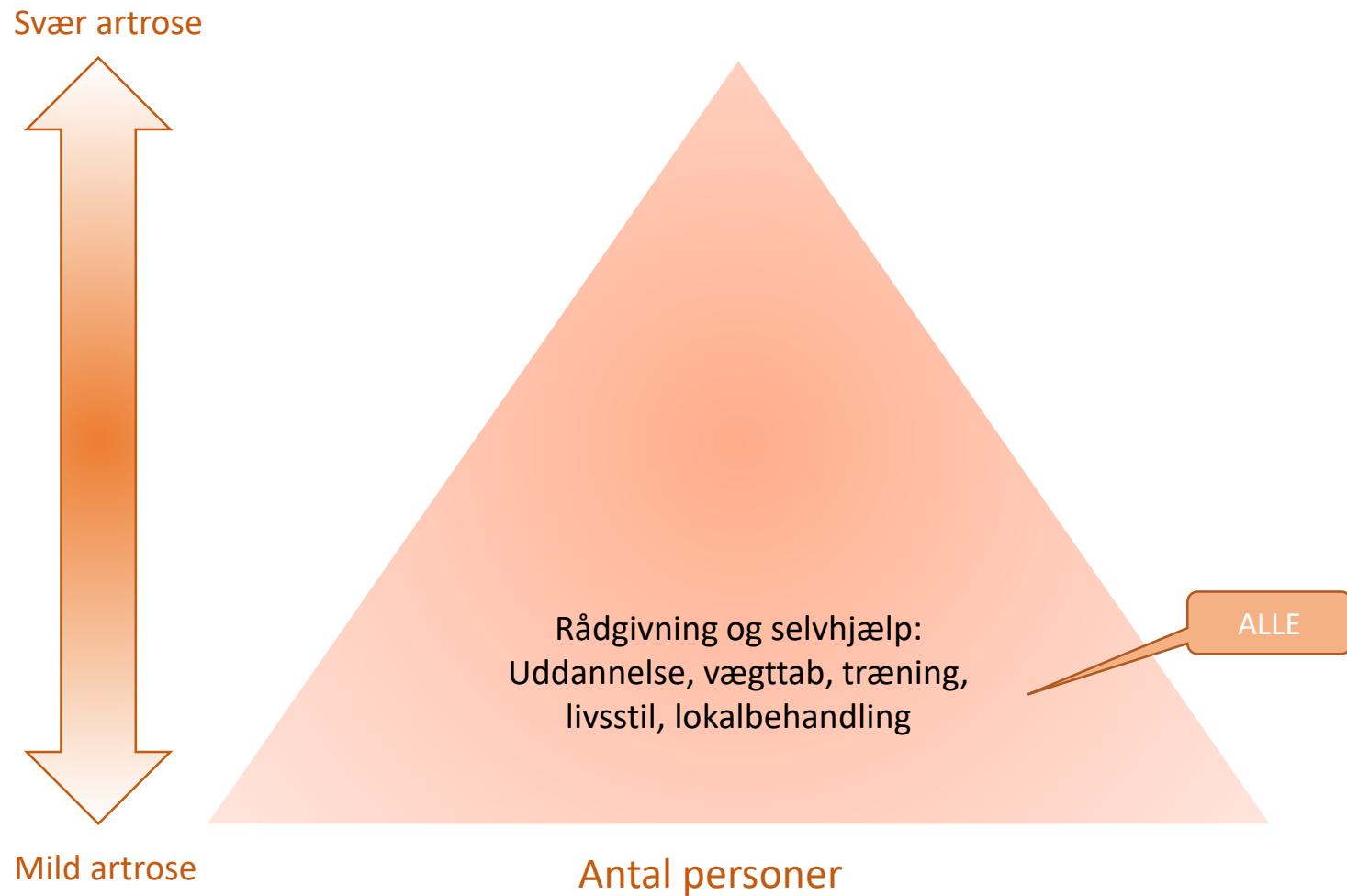




At kunne løbe maraton i Berlin i 2020
At kunne gå på arbejde
At kunne sove for smerter om natten



Tidligere blodprop i hjernen
Diabetes
Nyresvigt
Hjertesvigt
Hjerteflimmer
Spinalstenose



Rådgivning og selvhjælp

Uddannelse

- Artrose som en del af aldringsprocessen
- Forløbet af artrose varierer

Vægtab

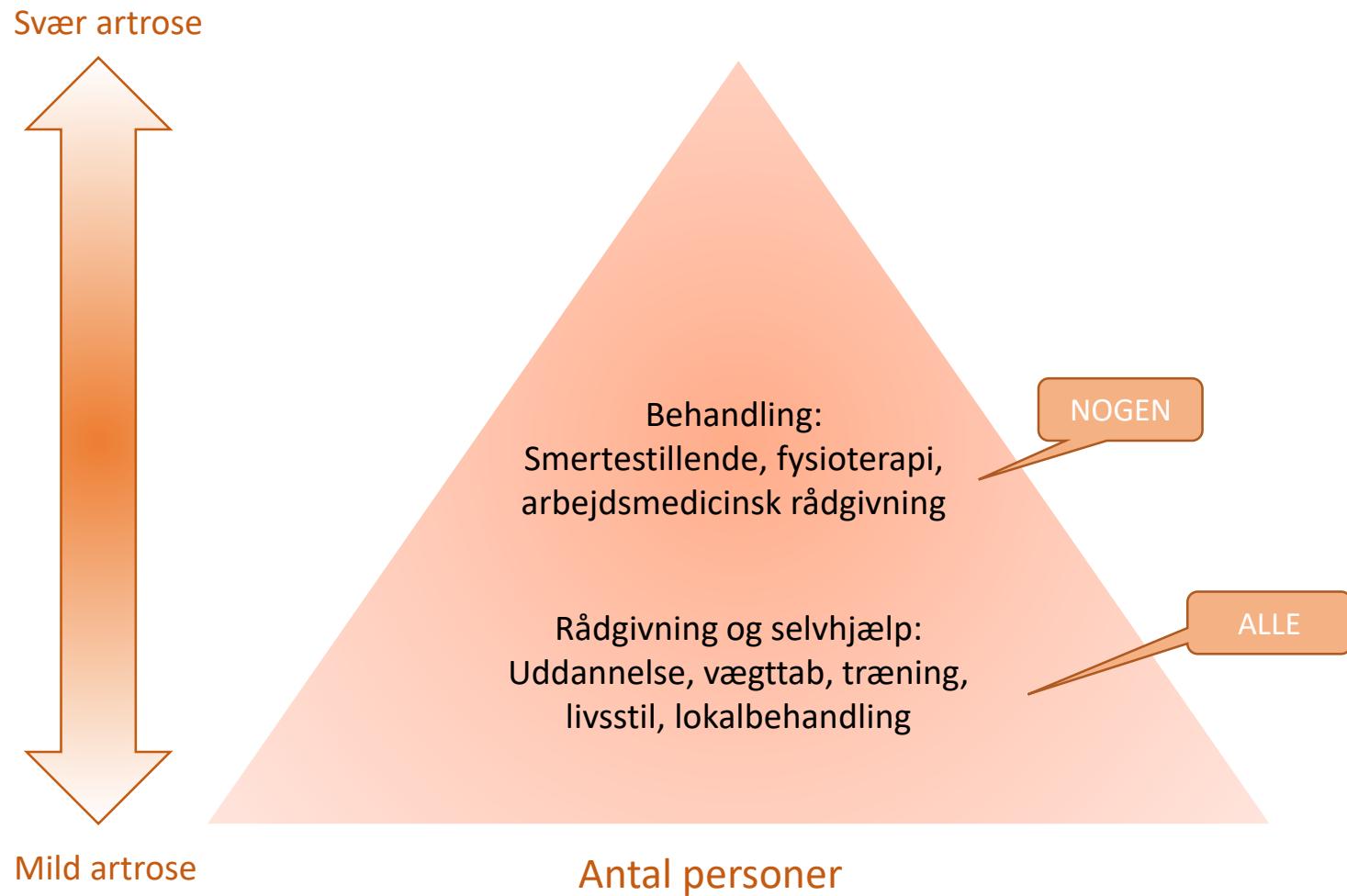
- Er ikke let – men lindrer smerter i knæ

Træning

- Al fysisk aktivitet tilrådes

Lokalbehandling

- Gode råd som is/køling efter ”(over)anstrengelse”, knæbind, smertelindrende lokalbehandling



Behandling

Smertestillende

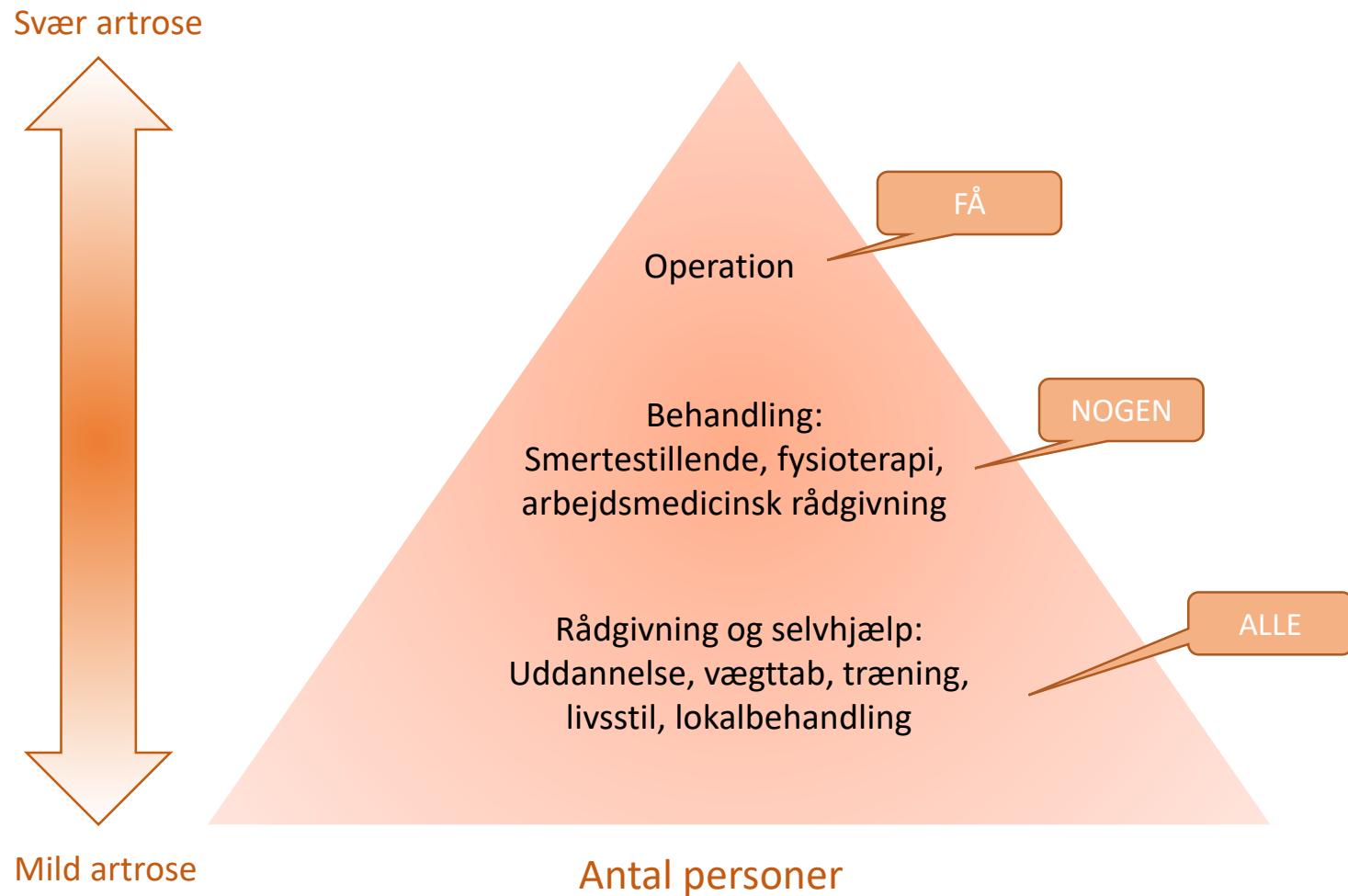
- Fast eller efter behov
 - Paracetamol, NSAID
- Forsøger at undgå stærk smertestillende medicin

Fysioterapi

- Henvisning til instruktion af øvelser

Arbejdsmedicinsk rådgivning

- Hvis patienten fortsat er på arbejdsmarkedet



Operation

Vi stiller ikke operationsindikation

- Vi vurderer, hvem vi vil sende ind til en for-samtale

Generel helbredsstatus

- Kan patienten overleve en operation?
- Er patienten i stand til at træne bagefter
 - Fysisk
 - Motivation til træning

Er de mindre indgribende behandlingsformer afprøvet?

Hvad kan den praktiserende læge gøre?

Være sparringspartner for patienten med knæartrose

Følge patienten over tid – rådgive om den bedste
behandling på det aktuelle tidspunkt

Tage udgangspunkt i patientens generelle helbred,
psykiske og sociale forhold

Formålet med at deltage i CAG ROAD

- at bidrage til forskning omkring artrose
- repræsentere primærsektoren og bedre samarbejdet
- øge viden om artrose blandt befolkning og sundhedsprofessionelle



Tak for opmærksomheden!
amoeller@sund.ku.dk





R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Robin Christensen

Vi skal ikke tro på alt hvad vi hører

- en kritisk tilgang til evidens

(A CAG-ROAD with a need for *Meta-Research...*)

Robin Christensen

Cand. scient., ph.d. (Biostatistik)

Professor i Biostatistik og klinisk epidemiologi



Cochrane Handbook for
**Systematic Reviews
of Interventions**

SECOND EDITION



Edited by
Julian P. T. Higgins
James Thomas

Associate Editors

Jacqueline Chandler · Miranda Cumpston
Tianjing Li · Matthew J. Page · Vivian A. Welch

WILEY Blackwell

WILEY Blackwell
Julian P. Higgins · Greg L. Oxman · Li Gualan
Jacqueline Chandler · Tianjing Li · Matthew J. Page · Vivian A. Welch
Associate Editors
Edited by Julian P. Higgins · James Thomas
Cover image: © iStockphoto.com

New Cochrane Handbook (October 2019)

Chapter 18: Patient-reported outcomes

Bradley C Johnston, Donald L Patrick, Tahira Devji, Lara J Maxwell, Clifton O Bingham III, Dorcas E Beaton, Maarten Boers, Matthias Briel, Jason W Busse, Alonso Carrasco-Labra, Robin Christensen, Bruno R da Costa, Regina El Dib, Anne Lyddiatt, Raymond W Ostelo, Beverley Shea, Jasvinder Singh, Caroline B Terwee, Paula R Williamson, Joel J Gagnier, Peter Tugwell, Gordon H Guyatt

Key Points:

- Summary data on patient-reported outcomes (PROs) are important to ensure healthcare decision makers are informed about the outcomes most meaningful to patients.
- Authors of systematic reviews that include PROs should have a good understanding of how patient-reported outcome measures (PROMs) are developed, including the constructs they are intended to measure, their reliability, validity and responsiveness.
- Authors should pre-specify at the protocol stage a hierarchy of preferred PROMs to measure the outcomes of interest.

Crane Muscul X +

https://musculoskeletal.cochrane.org/cmsg-editors

Smallpdf.com - A Fr... Film om ledere der ... About - Catalog of ... Videnskabsteori | Vi... Velkommen - E-bø... REX | Robin Christensen e... Sealed Envelope | P... Power and Sample ... Klinisk Institut - Syd...

Cochrane Library | Cochrane.org | Admin

Cochrane Musculoskeletal

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Search...

Welcome About Us Evidence Join Cochrane Resources

CMSG Editors

- ◆ Cochrane
- ◆ Scope of Our Work
- ◆ Our Team
 - ◆ CMSG Staff
 - ◆ CMSG Editors
 - ◆ CMSG Advisory Board
 - ◆ Consumer Representatives
 - ◆ Subgroups and Facilitators
- ◆ Partnerships and Alliances
- ◆ Priority setting
- ◆ Contact Us

Rachelle Buchbinder, Coordinating Editor
Director, Monash Department of Clinical Epidemiology, Cabrini Institute
4 Drsydale Street
Malvern Vic, Aus 3144
Phone:+613 9509 4445 or 9508 1652
Fax:+ 61 3 9508 1653
E-mail:rachelle.buchbinder@med.monash.edu.au

Rob de Bie
Director, Physical Therapists
Department of Epidemiology
University of Limburg
Maastricht, The Netherlands
6200MD
Phone:011-31-43-3882374
Fax:011-31-43-3618685
E-mail:RA.deBie@EPID.unimaas.nl

Isabelle Boutry
Assistant Professor
Centre d'Excellence en Gérontologie
Hôpital Hôtel-Dieu de Paris
Descartes ; INSERM
1, place du Parvis Notre-Dame
75181 Paris, France
Phone: 00 33 (0) 1 44 07 10 00
E-mail: isabelle.boutry@churg.fr

Ernest Choy
Professor of Rheumatology
Section of Rheumatology, Department of Medicine
Cardiff University School of Medicine

Robin Christensen (Biostatistical Editor)
Biostatistician
The Parker Institute: Musculoskeletal Statistics
Unit
Frederiksberg Hospital

Stats Editor with responsibility for Osteoarthritis

8:56 AM DAN 12/11/2019



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Existing Evidence in OA?

Dec. 11th, 2019

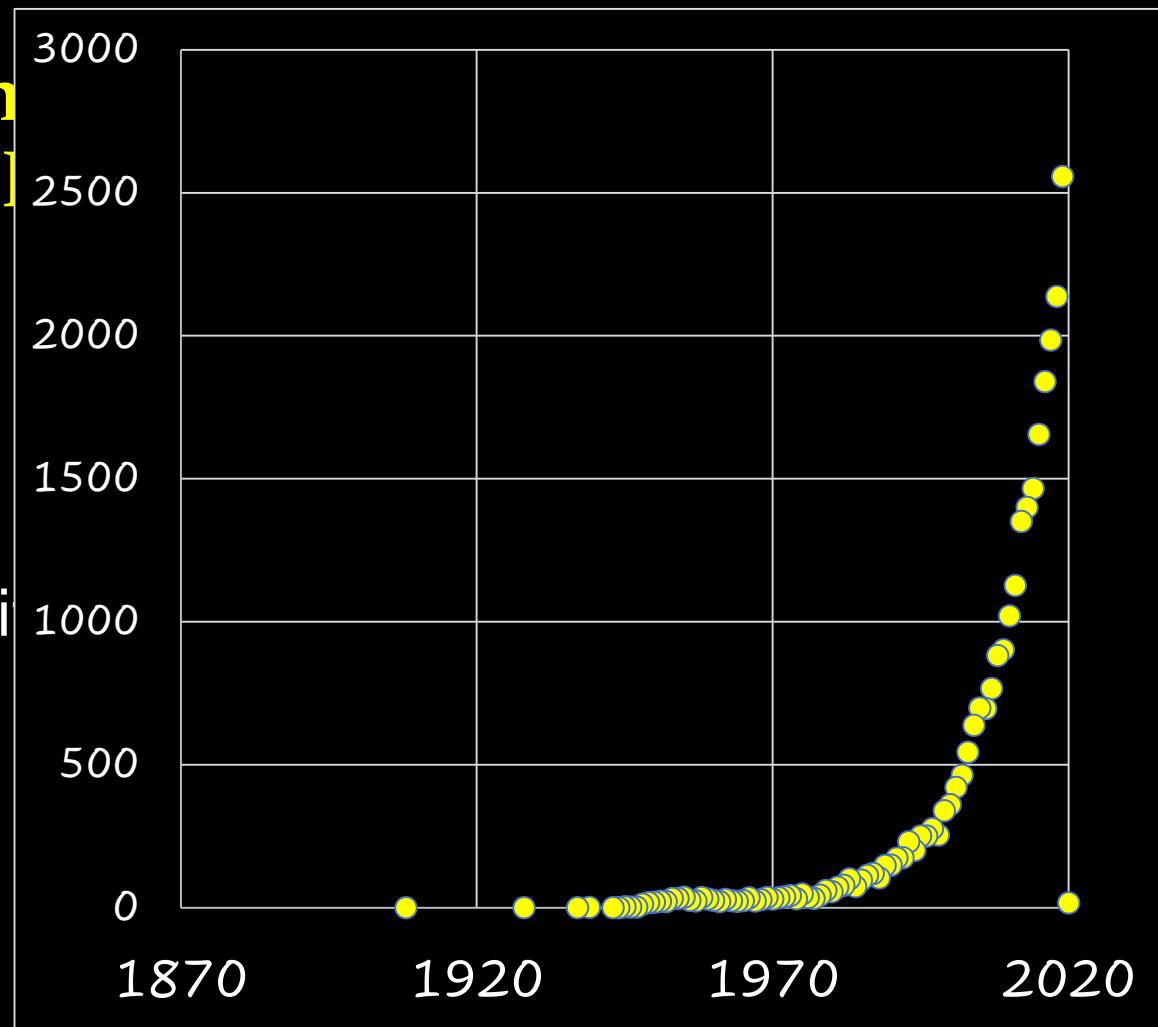
Citations on Osteoarthritis: PubMed.gov

- Osteoarthritis[ti]
- Σ Results = 27,274 citations.....

Dec. 11th, 2019

Citation

- Osteoarthritis[ti]
- \sum Results = 27,274 ci
(good luck reading it)



Dec. 11th, 2019

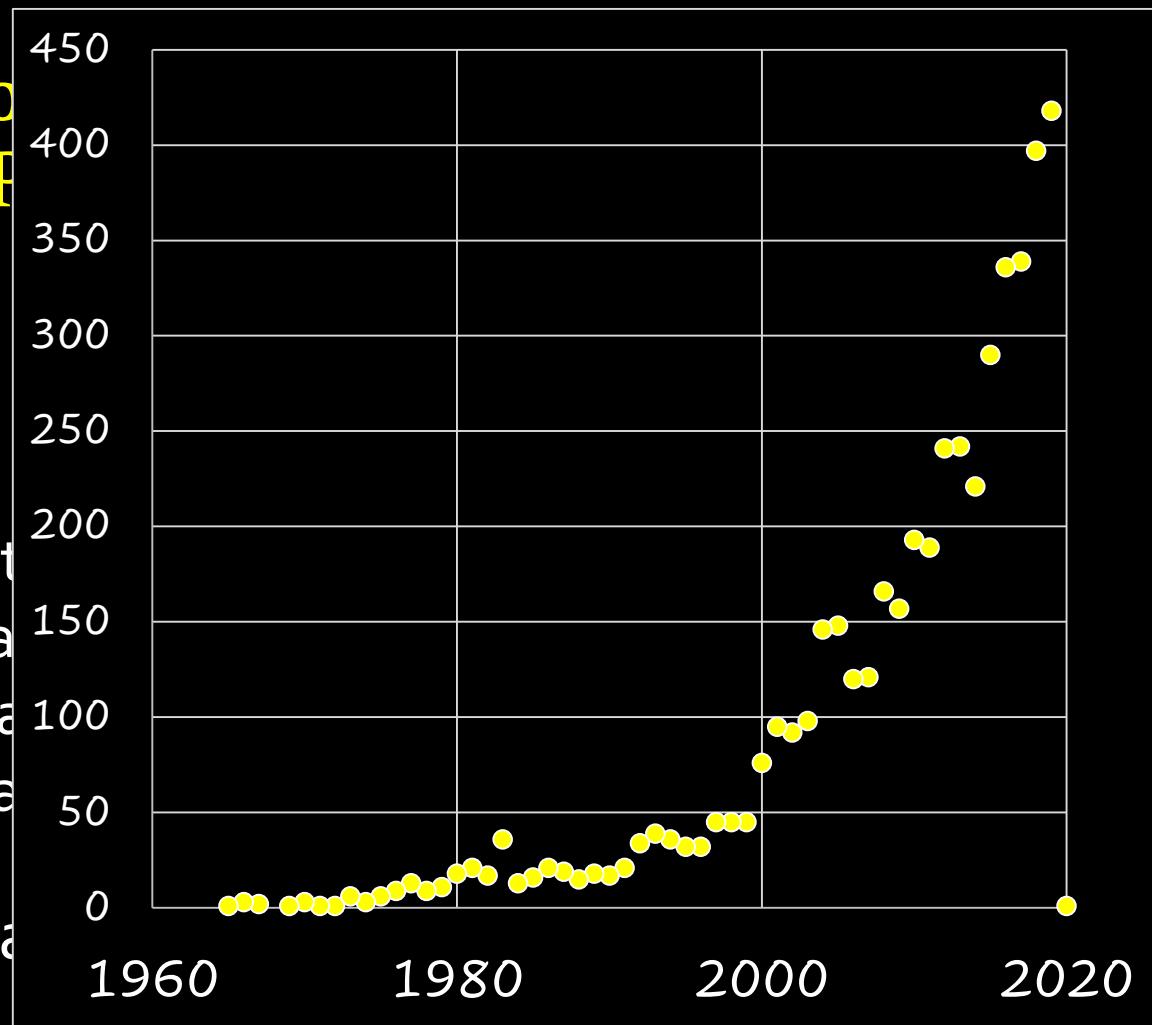
RCTs on Osteoarthritis: PubMed.gov

- Osteoarthritis[ti]
- (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))
- \sum Results =

Dec. 11th, 2019

RCTs on OA

- Osteoarthritis[ti]
- (randomized controlled trial[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab]) AND topic[mesh:noexp] OR random[tiab] AND (animals[mh] NOT human[mh])
- \sum Results = 4,695 citations



Dec. 11th, 2019

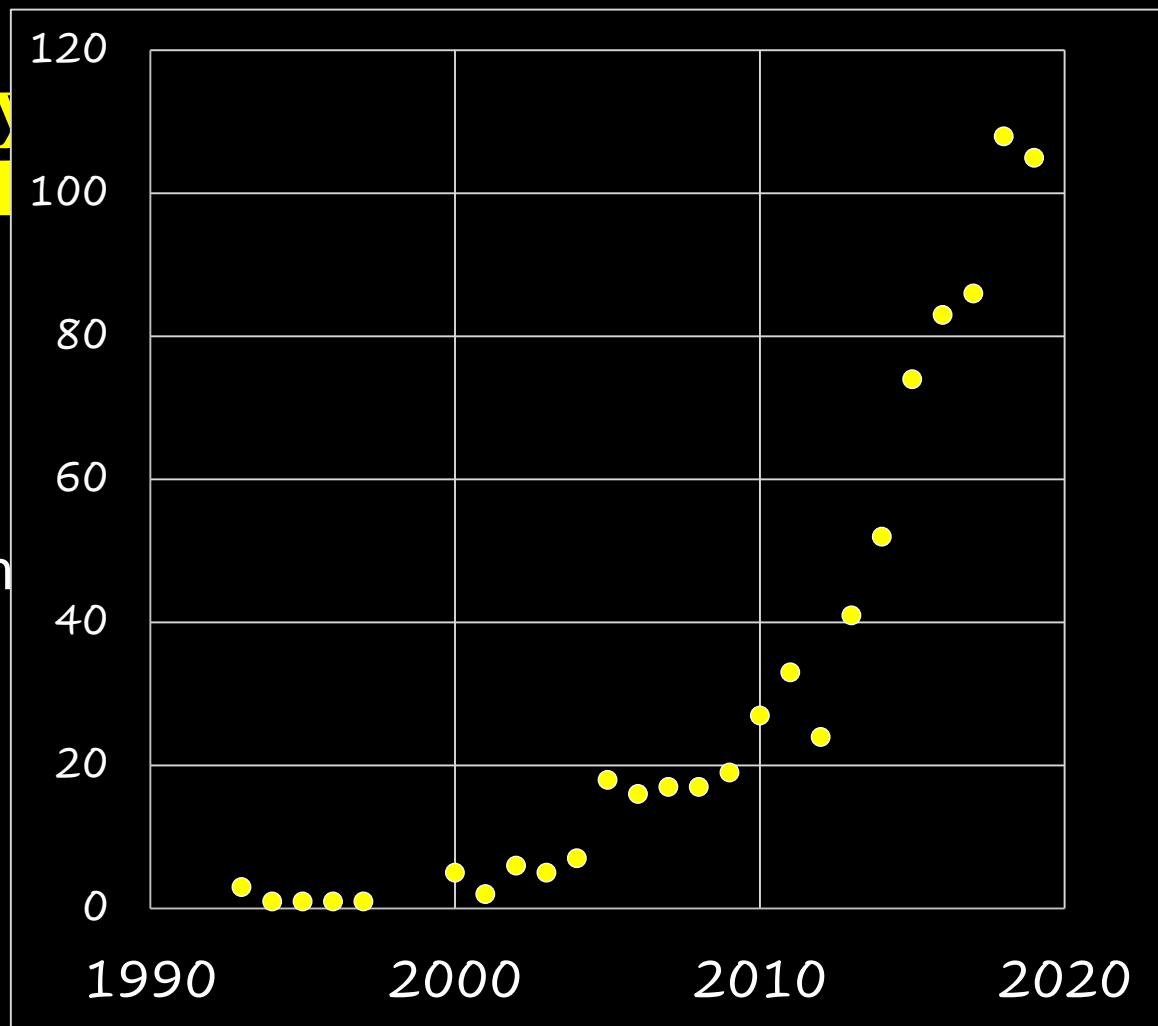
Meta-Analyses on Osteoarthritis: PubMed.gov

- Osteoarthritis[ti]
- (meta-analys*[pt] OR meta-analys*[ti] OR metaanalys*[ti] OR meta-regress*[tiab] OR metaregress*[tiab])
- \sum Results =

Dec. 11th, 2019

Meta-Analy

- Osteoarthritis[ti]
- (meta-analys*[pt] OR meta-regress*[tiab] OR
- \sum Results = 752



Dec. 11th, 2019

Cochrane Reviews on Osteoarthritis: PubMed.gov

- "Cochrane Database Syst Rev"[jour]
- Osteoarthritis[ti]
- "Cochrane Database Syst Rev"[jour] AND osteoarthritis[ti]

"Cochrane Database Syst Rev"[jour] AND osteoarthritis[ti]

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Apps REX | Smallpdf.com - A Fr... Film om ledere der ... About - Catalog of ... Videnskabsteori | Vi... Velkommen - E-bø... REX | Robin Christensen e... Sealed Envelope | P... Power and Sample ... Klinisk Institut - Syd...

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed "Cochrane Database Syst Rev"[jour] AND osteoarthritis[ti]

Search

Article types Clinical Trial Review Customize

Text availability Abstract Free full text Full text

Publication date 5 years 10 years Custom range...

Species Humans Other Animals

Clear all Show additional filters

Search results

Items: 80

Tramadol for osteoarthritis.

2. Toupin April K, Bisallion J, Welch V, Maxwell LJ, Jüni P, Rutjes AW, Husni ME, Vincent J, El Hindi T, Wells GA, Tugwell P. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 27;5:CD005522. doi: 10.1002/14651858.CD005522.pub3. PMID: 31132298 Similar articles

Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis.

3. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, Hunter DJ, Ferreira ML. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 25;2:CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273. PMID: 30801133 Similar articles

Acupuncture for hip osteoarthritis.

4. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, Shen X, Lao L, Guo M, Berman BM. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 5;5:CD013010. doi: 10.1002/14651858.CD013010. Review. PMID: 29729027 Free PMC Article Similar articles

Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review.

5. Hurley M, Dickson K, Hallett R, Grant R, Hauari H, Walsh N, Stansfield C, Oliver S. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 17;4:CD10842. doi: 10.1002/14651858.CD10842.pub2. Review. PMID: 29664187 Free PMC Article Similar articles

Celecoxib for osteoarthritis.

6. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 22;5:CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2. Review. PMID: 28530031 Free PMC Article Similar articles

WITHDRAWN: Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis.

7. Wajon A, Vinycomb T, Carr E, Edmunds I, Ada L. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 3;4:CD004631. doi: 10.1002/14651858.CD004631.pub5. Review.

Send to Filters: Manage Filters

Sort by: Best match Most recent

Find related data Database: Select Find items

Search details "Cochrane Database Syst Rev"[jour] AND osteoarthritis[ti]

Search See more...

Recent Activity Turn Off Clear

"Cochrane Database Syst Rev"[jour] AND osteoarthritis[ti] (80) PubMed

"Cochrane Database Syst Rev"[jour] (14541) PubMed

cochrane database syst rev (14779) PubMed

Guyatt G[au] AND network[tiab] AND (Lancet[jour] OR JAMA[jour] OR... (5) PubMed

Guyatt G[au] AND network[tiab] (44) PubMed

See more...

9:16 AM DAN 12/11/2019

Introducing *Meta-Epidemiology...*

STATISTICS IN MEDICINE
Statist. Med. 2002; **21**:1513–1524 (DOI: 10.1002/sim.1184)

Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in ‘meta-epidemiological’ research

Jonathan A. C. Sterne^{1,*†}, Peter Jüni², Kenneth F. Schulz³, Douglas G. Altman⁴,
Christopher Bartlett¹ and Matthias Egger¹

Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study

Lesley Wood, research student,¹ Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,² Lise Lotte Gluud, senior registrar,³ Kenneth F Schulz, vice president of quantitative sciences and clinical professor,⁴ Peter Jüni, head of division and reader in clinical epidemiology,² Douglas G Altman

Annals of Internal Medicine®

RESEARCH AND REPORTING METHODS

Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials

Jelena Savović, PhD; Hayley E. Jones, PhD; Douglas G. Altman, DSc; Ross J. Harris, MSc; Peter Jüni, MD; Julie Pildal, MD, PhD; Bodil Als-Nielsen, MD, PhD; Ethan M. Balk, MD, MPH; Christian Gluud, DrSciMed; Lise Lotte Gluud, DrSciMed; John P.A. Ioannidis, MD, DSc; Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; Rebecca Beynon, MA; Nicky J. Welton, PhD; Lesley Wood, PhD; David Moher, PhD; Jonathan J. Deeks, PhD; and Jonathan A.C. Sterne, PhD

18 September 2012 | Annals of Internal Medicine | Volume 157 • Number 6 | 429

BMJ Open Assessing bias in osteoarthritis trials included in Cochrane reviews: protocol for a meta-epidemiological study

Julie B Hansen,^{1,2} Carsten B Juhl,² Isabelle Boutron,^{3,4} Peter Tugwell,⁵ Elizabeth A T Ghogomu,⁶ Jordi Pardo Pardo,⁶ Tamara Rader,⁶ George A Wells,⁷ Alain Mayhew,^{4,8} Lara Maxwell,⁶ Hans Lund,² Robin Christensen,¹
The Editorial Board of the Cochrane Musculoskeletal Group

unbiased dissemination of trials. Our objective is to evaluate the association of estimates of treatment effects with different bias-related study characteristics in meta-analyses of interventions used for treating pain in osteoarthritis (OA). From the findings, we hope to

inform the development of the Cochrane



Journal of Clinical Epidemiology 95 (2018) 128–136

**Journal of
Clinical
Epidemiology**

REVIEW

Some Cochrane risk-of-bias items are not important in osteoarthritis trials: a meta-epidemiological study based on Cochrane reviews

Julie Bolvig^{a,b}, Carsten B. Juhl^{b,c}, Isabelle Boutron^{d,e}, Peter Tugwell^{f,g,h}, Elizabeth A.T. Ghogomu^{g,h}, Jordi Pardo Pardo^{g,h}, Tamara Rader^{g,h}, George A. Wellsⁱ, Alain Mayhew^{e,j,k}, Lara Maxwell^g, Hans Lund^{b,l}, Henning Bliddal^a, Robin Christensen^{a,*}, and The Editorial Board of the Cochrane Musculoskeletal Group

- Based on 126 OA trials in (in Cochrane Reviews) with a high degree of heterogeneity
- Patient blinding had an important impact: Inadequate blinding of patients yielded 43% larger effects on pain
- Other RoB aspects that impact pain results: poor *Randomisation*, ignoring *ITT Population*, *Selective Outcome Reporting*
- Novel aspects that impact pain results: Multicenter trials AND Larger trials significantly less effective therapies....

OK, men hvad virker på disse patienter?

- Hyben-pulver virker.... *Men ikke bedre end placebo !*
- Ingefær virker.... *Men ikke bedre end placebo !*
- Fiske-olie virker.... *Men nok kun ved inflammation*
- Glukosamin virker.... *Men kun hvis det kommer fra Italien (Rottapharm|Madaus)*
- Træning virker.... *Men ikke bedre end så meget andet....*
- Vægtab virker.... *Symptom lindring selv ved efterfølgende vægtøgning (!?)*
- Paracetamol virker.... *Men sikkert ikke bedre end placebo*
- NSAID (p.o.) virker.... *Men er nok for farligt i længden*
- I.A. Hyaluronsyre virker... *Men ikke bedre end saltvand (placebo?)*
- I.A. Binyrebark h. virker *Men sikkert ikke bedre end saltvand (placebo?)*
- I.A. Saltvand virker... *Men bedre end hvad?*
- Placebo virker... *Specielt godt hvis administrationsform er invasiv (KLINISK)*
- Alloplastik: TKA og THA ? *Sandsynligvis, men til hvem, hvornår og hvor mange....*

En meta-konklusion: dine patienter...

- Kosttilskud Bør afprøves – for pt's egen regning - da de virker....
- Glukosamin Endnu et kosttilskud.... (intet unikt !!!)
- Træning GLA:D er godt, men ikke superiort til noget
- Vægttab Sundt at tabe sig; symptom lindring forbliver
- Paracetamol Doktor velsignet placebo.... (Obs mulige bivirkninger)
- NSAID (p.o.) Lindrer, men bør kun tages ved "anfald" (p.n.)
- I.A. Hyaluronsyre I.A. Saltvand er billigere (bør overvejes i stedet)
- I.A. Binyrebark h. Stadig tvivl om hvorvidt det er en "saltvands-effekt"
- I.A. Saltvand Bør anbefales oftere....
- Placebo virker med kontekst Kan ordineres så længe empati og kontekst tillader det
- Alloplastik: TKA og THA ? Virker: men bør indsættes efter flere af de andre forsøg

Tak for opmærksomheden!

Robin.Christensen@Regionh.DK



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Henrik Schrøder

Beslutningen om operation og løsninger



Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Henrik Schrøder
Overlæge
Forskningslektor (IRS/SDU)
Ortopædkirurgisk afdeling
NSR Sygehuse



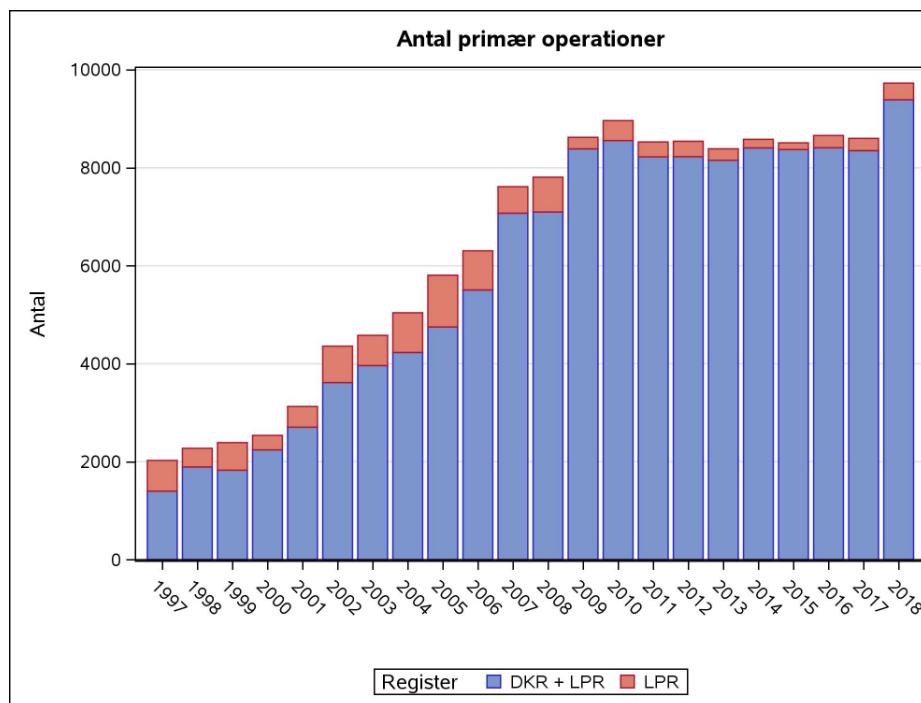
Unikompartimentel Alloplastik (UKA)
(del-knæ)



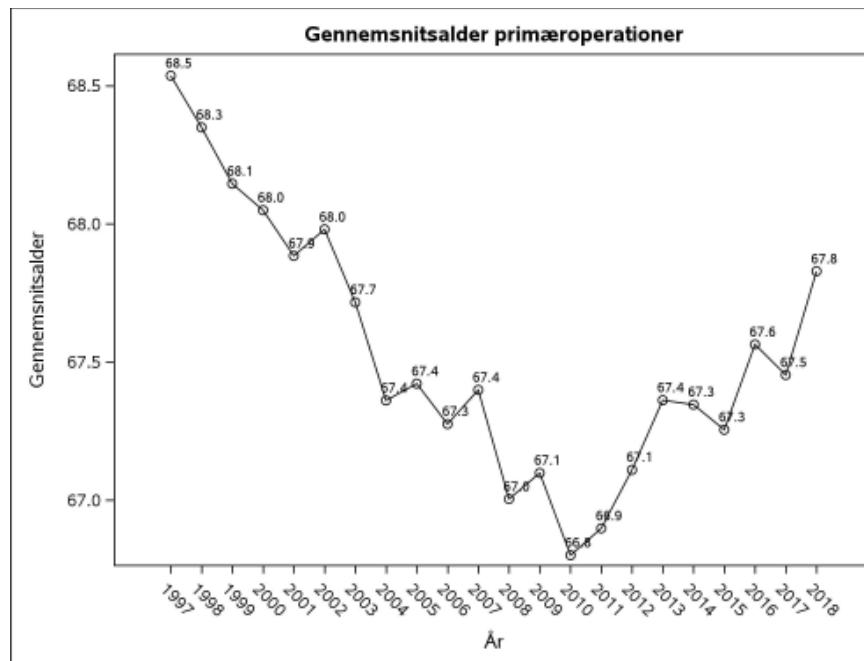
Total Knæleds Alloplastik (TKA)
(hel-knæ)

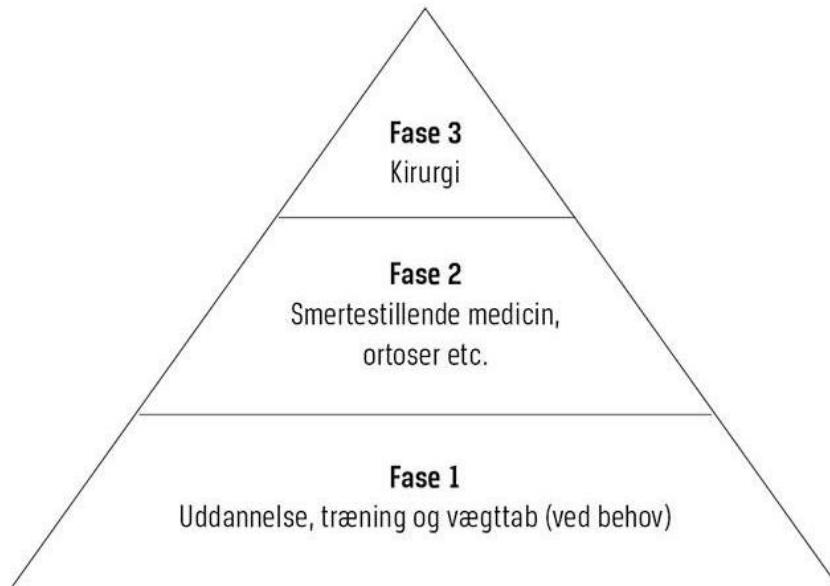


8000 – 9000 kunstige knæ årligt i DK – ca 20% UKA og 80% TKA



Bliver patienterne yngre og yngre.... ?





Ugeskr læger
2019;181:V07180471

Hvornår overveje alloplastik operation ?

Kombination af tydelig artrose og daglige smerter som giver funktionsbegrænsning
på trods af at anden relevant behandling er forsøgt

Altid individuel vurdering !

- alder
- aktivitetsniveau
- artrosegrad og udbredelse
- fejlstilling
- øvrige lidelser

"shared decision making"

Hvad kan man forvente:

- **Smertelindring**
- Stabilitet
- Fejlstilling
- Bevægelighed
- Gangdistance

?

Kan man operere en person, som ikke har daglige smerter ?

Som udgangspunkt **nej**

Men: hvis smertebehandlingen består i at sidde i en lænestol det meste af dagen, fordi aktivitet udløser betydelige smerter, så måske

Dilemma ?

- 46 årig idrætslærer. Tydelig slidgigt. Kan ikke længere løbe ture på 5 km x 3 ugentligt pga smerter – OP ?
- 56 årig SOSU, BMI 44, let-moderat slidgigt, svært at arbejde – OP ?
- 66 årig mand. Svær alkoholisk levercirrhose og moderat slidgigt. Mange knæsmerter – OP ?
- 90 årig kvinde med velbehandlet hypertension og svær smertefuld slidgigt – OP ?

Hvilken type alloplastik ?

Hvis man kun har generende slidgigt i ét ledkammer, kan man som udgangspunkt klare sig med **UKA** (Uni Kompartimentel Alloplastik)

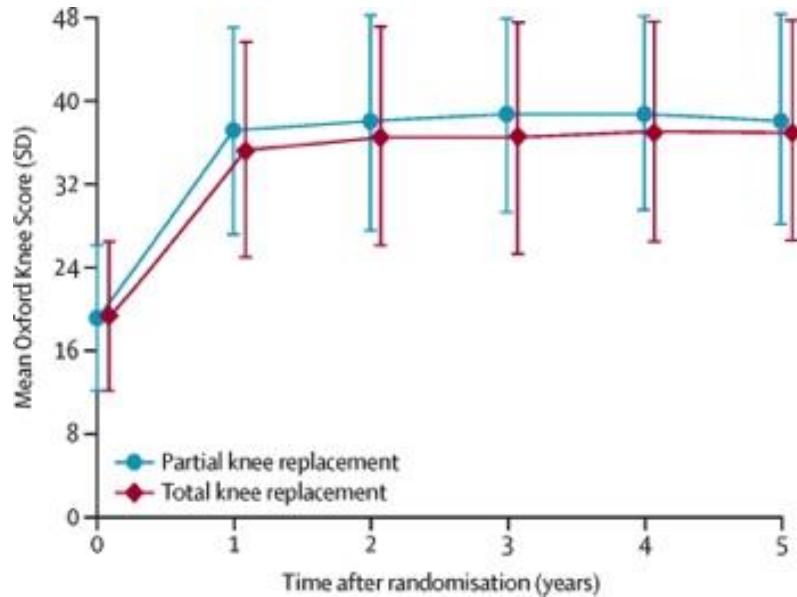
Hvis der er slidgigt i 2-eller 3 ledkamre skal man som udgangspunkt lave **TKA** (Total Knæleds Alloplastik)

Typer af UKA og TKA



Givet OP-krævende medial artrose: medial UKA vs TKA

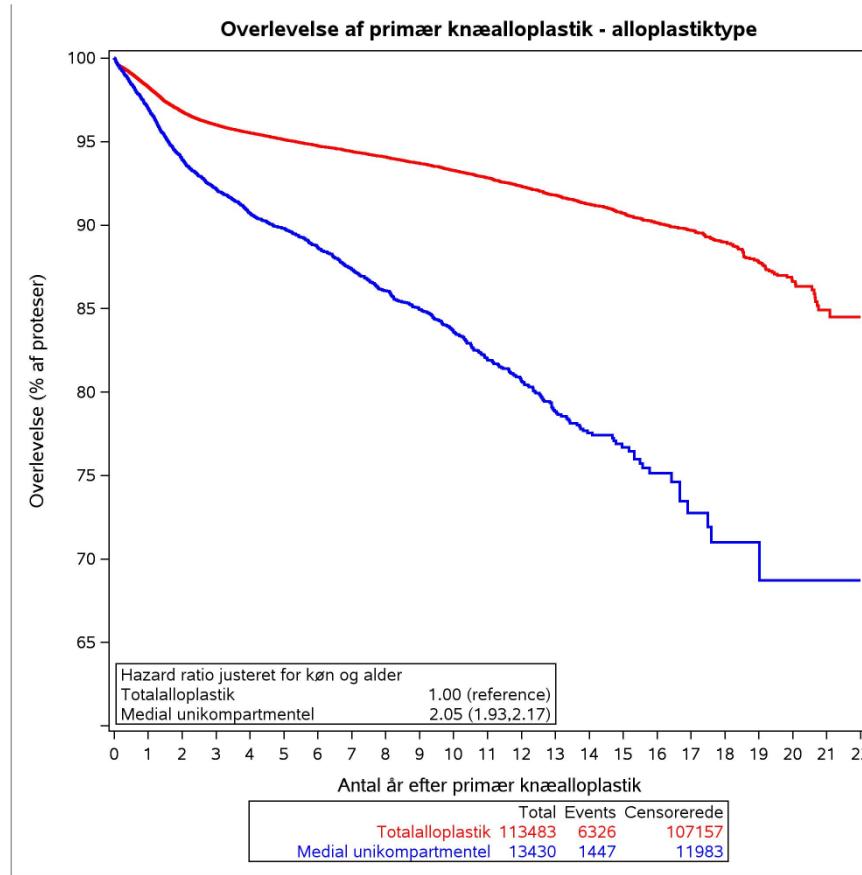
- ✓ Improved functional outcome for patients
- ✓ Reduced length of stay
- ✓ Faster recovery
- ✓ Reduction of complications



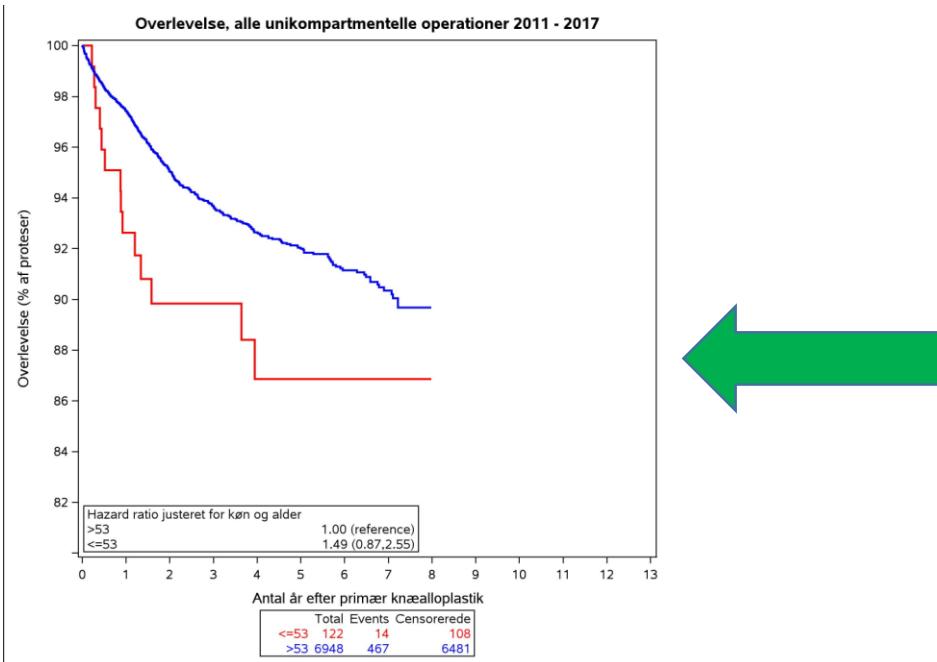
Beard DJ. Topkat. Lancet 2019

Hvor længe holder et kunstigt knæ ?

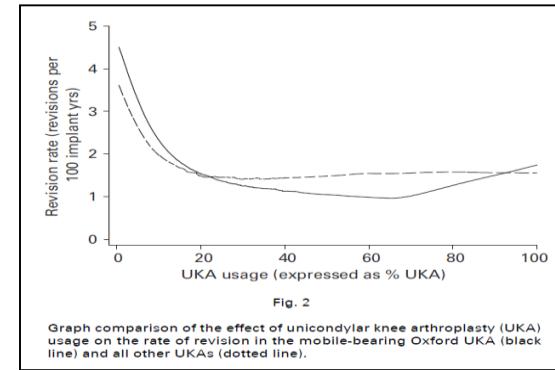
DKR 2019 (siden 1997)



Medial UKA – betydning af anvendelsen

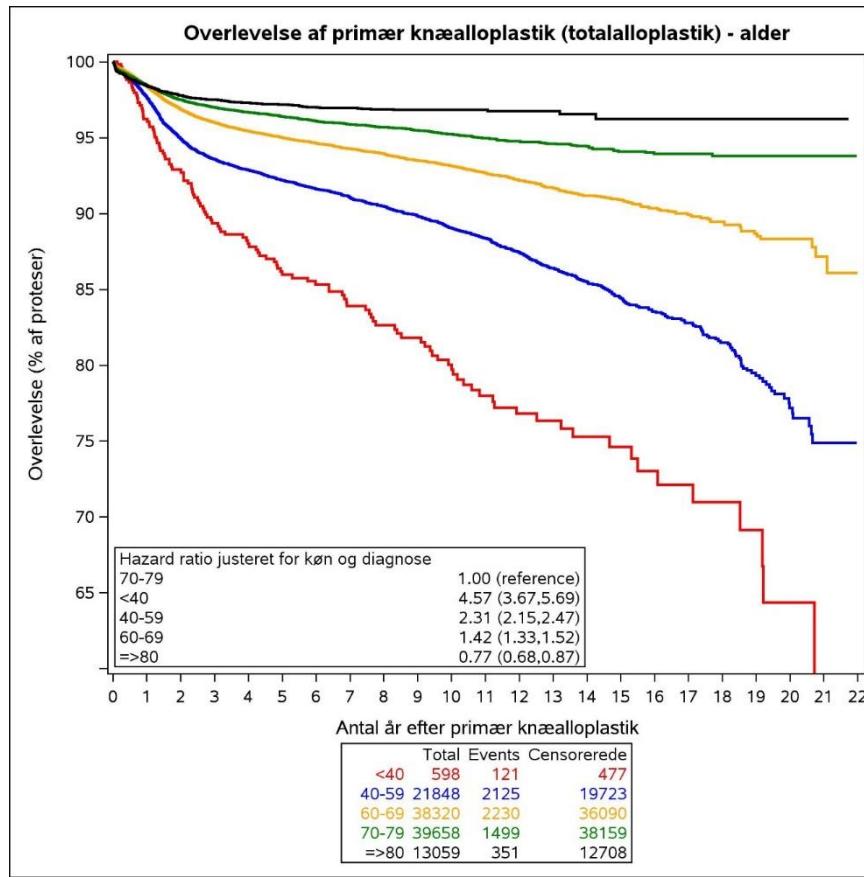


DKR 2019

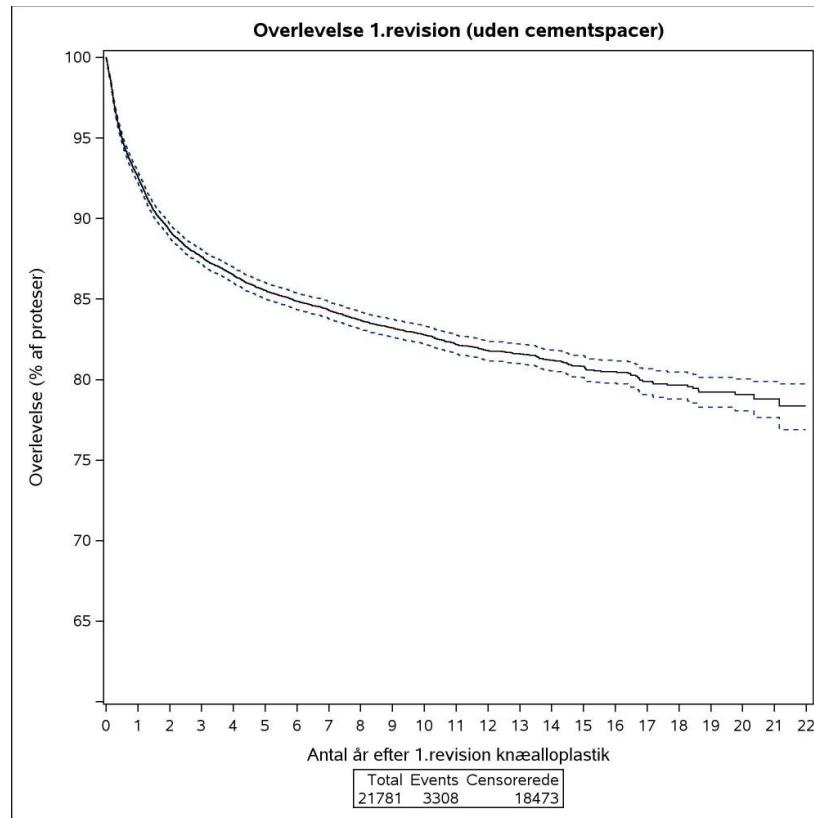


Appropriate utilization of UKA:

Min. 20-30 %



Kan det laves om (revideres) ?

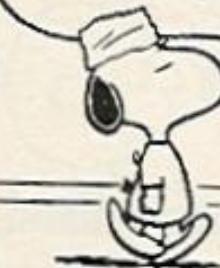


Alloplastik = Smerteoperation !

Kan overvejes hvis

- Kombination af:**
- 1. daglige betydende gener
 - 2. tydelige artroseforandringer på røntgen
 - 3. forsøgt:
 - fysioterapi
 - evt. vægttab
 - smertestillende

DEN VERDENS-
BERØMTE KIRURG
ER PÅ VEJ TIL
OPERATIONSSTUEN ...



LA' MIG NU SE... SKULLE
JEG OPERERE I DAG EL-
LER OPERERES? JEG
TROR JEG HAR SKREVET
DET NED ET STED ...

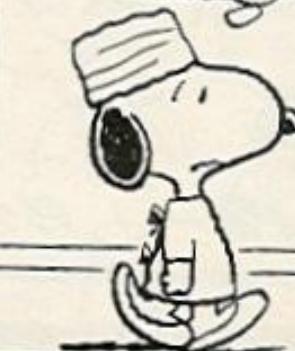


ÅH JA...
"OPERERE"



© 1964 United Feature Syndicate Inc.

SIKKE EN LETTELSE!



J. CAULZ



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Kirill Gromov

Status for fast-track og sammedags-kirurgi

Overlæge, PhD, klinisk forsknings lektor, Kirill Gromov

Departement of Orthopedic Surgery, Copenhagen University Hospital, Hvidovre

Ønske scenarie

- Mortalitet = 0%
- Komplikationer = 0%
- Tilfredshed = 100 %
- Smerter = 0
- Indlæggelse= <1 dag
- Genoptræning = ingen behov
- Omkostninger = gratis



[J Clin Rheumatol.](#) Author manuscript; available in PMC 2011 Jun 1.

PMCID: PMC2878935

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS198881

[J Clin Rheumatol.](#) 2010 Jun; 16(4): 158–163.

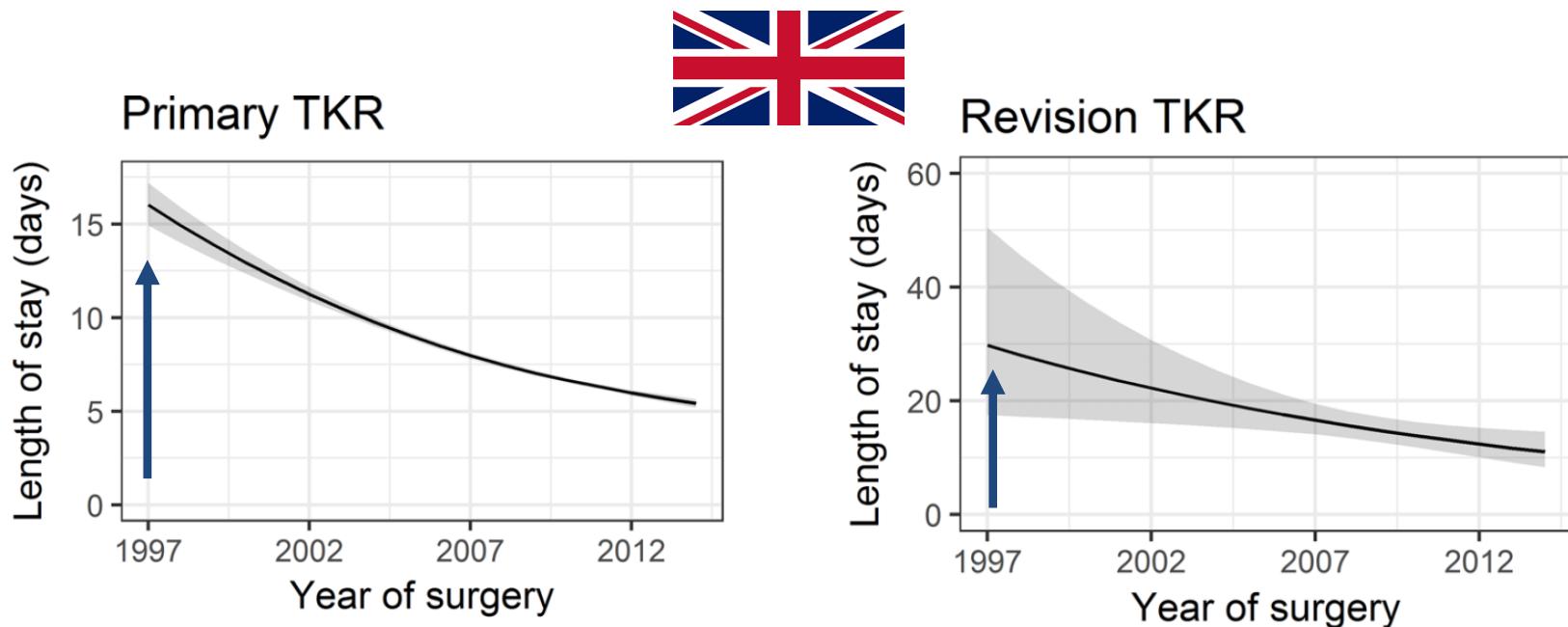
doi: [10.1097/RHU.0b013e3181df4de4](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181df4de4)

A Qualitative Analysis of Decision-Making for Total Knee Replacement in Patients with Osteoarthritis

Maria E. Suarez-Almazor, MD, PhD,¹ Marsha Richardson, MSW,¹ Tony L. Kroll, PhD,² and Barbara F. Sharf, PhD²

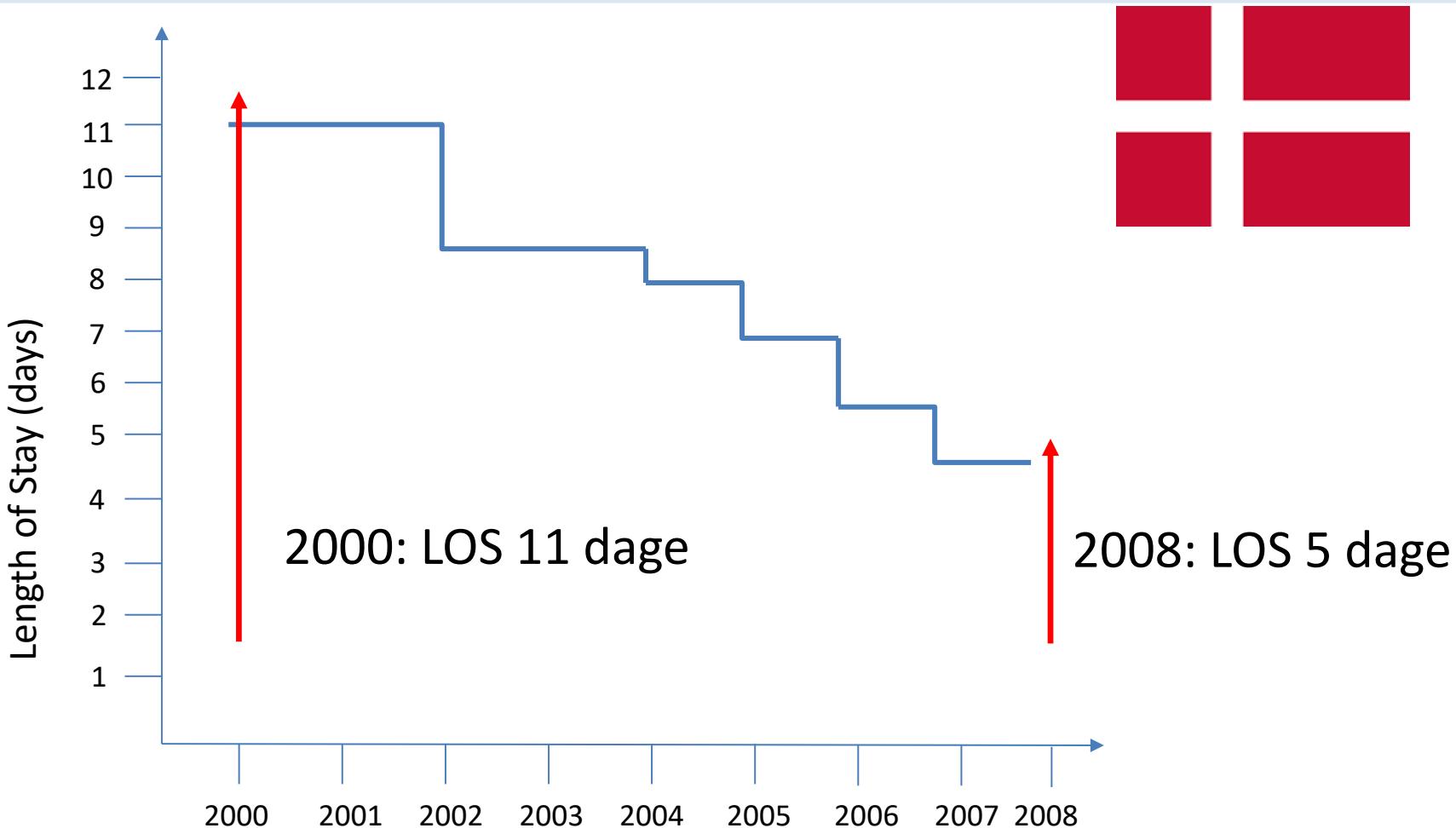
"Generally, participants had good expectations about improved function and quality of life, **but a number of fears were identified, the most prevalent being fear of a lengthy recovery....**

- Delir
 - Bin Abd Razak et al. J Arthroplasty. 2016: 5%-14.3% POD after TJA
- Nyresvigt
 - Hassan B. Acta Orthop Belg. 201: ≈10% postoperative moderate or severe renal dysfunction
- Slagtilfælde
 - Petersen AB. BJJ 2014. 0.5% stroke within 30 days
- Blod prop i hjertet
 - Katz JN et al. JBJS 2004. 0.8% MI within 90 days
- Blodprop i ben og lunger
 - Warwick D et al. JBJS Br 2007.. 2.3% DVT within 90 days



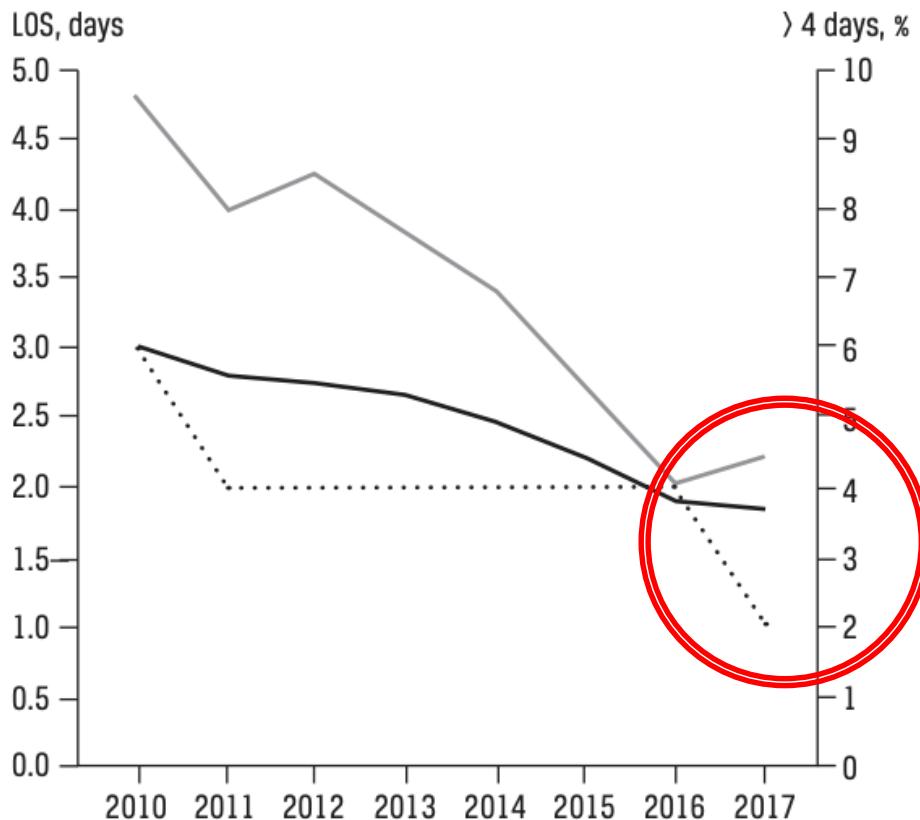
1997: LOS > 2 uger after primær TKA og >3 uger after revisions TKA

Hvor var vi for 20 år siden?



Hvor er vi nu ?

Length of stay (LOS) (mean: -; median: ...) and percentage with LOS above four days (-), 2010-2017.



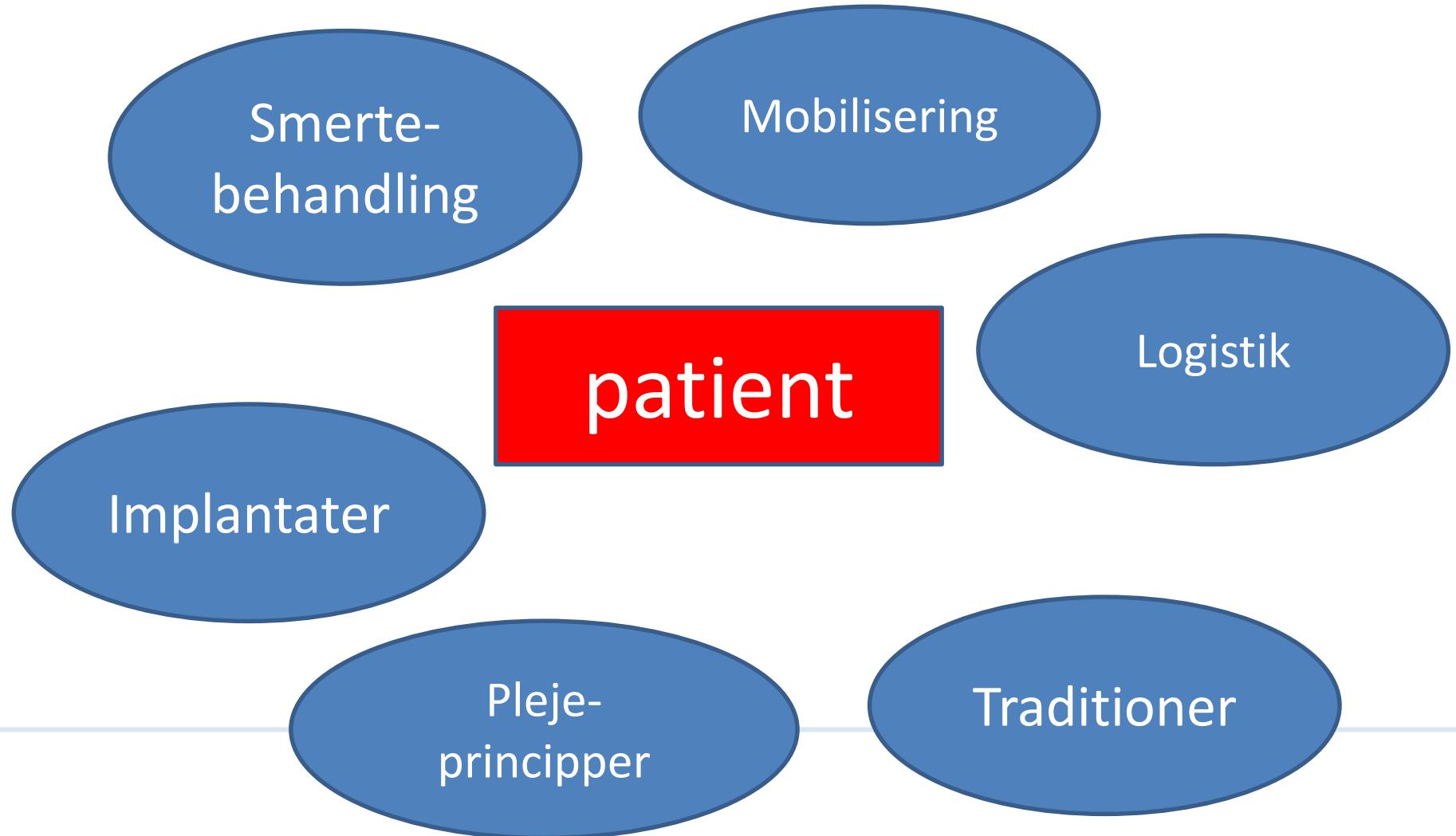
2017:
Gennemsnittelig LOS = 2 dage
4.4% indlagt mere end 4 dage

Hvordan

"Fast track is a philosophy, a concept addressing all aspects of treatment, in order to improve patient outcome, recovery ...and economy"

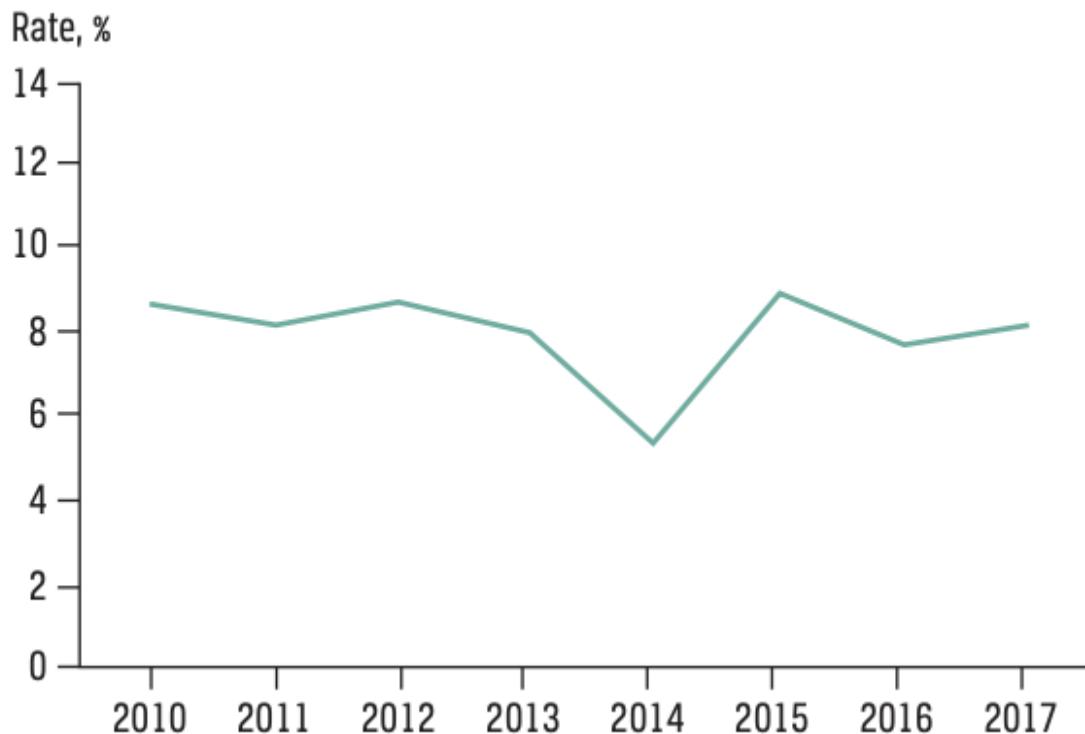
- ALLE patienter kan indgå i fast-track, uanset alder og comorbiditeter.
- Kort indlæggelsestid er ikke et mål i sig selv med en side gevinst

Fast-Track



Sikkerhed

Ninety-day readmission rate, 2010-2017.



Delir: $\approx 0.0\%$ ¹

Nyre svigt: $\approx 0.5\%$ ²

Slagtilfælde : $\approx 0.2\%$ ³

Blodprop I hjernen : $\approx 0.2\%$ ⁴

Blodprop I benet / lungen: $\approx 0.2\%$ ⁵

¹ Petersen et al. Acta Anaest 2017

² Bjerregaard et al. Minerva Anaest 2016

³ Petersen et al. JoA 2019

⁴ Petersen et al. Acta 2018

⁵ Jørgensen et al. Thromb Res 2016

“Det ultimative fast-track”

The Journal of Arthroplasty 32 (2017) 2701–2705



Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org



Primary Arthroplasty

Patient Perceptions Regarding Outpatient Hip and Knee Arthroplasties

R. Michael Meneghini, MD ^{a,b,*}, Mary Ziembba-Davis, BA ^b



- Only 54.5% were aware of outpatient TJA
- **Half of the men and 1/3 of the women were comfortable with outpatient TJA**
- **2/3 believed home is the best place to recover**

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc
DOI 10.1007/s00167-016-4140-z



CrossMark

KNEE

Patient selection criteria for outpatient joint arthroplasty

Nanne P. Kort¹ · Yoeri F. L. Bemelmans¹ · P. Hugo M. van der Kuy² ·
Jacqueline Jansen³ · Martijn G. M. Schotanus¹

Expert opinion

Inclusion criteria

General

Able and willing to participate, understanding the OJA protocol and care must be provided during the first postoperative days

Exclusion criteria

General

None

Cardiology

Coumarin-derivative usage based on atrial fibrillation or prosthetic valve classification [14] III or IV

Pulmonology

Lung fibrosis, emphysema, carcinoma, pulmonary hypertension or embo

Internal medicine

Extensive oedema, chronic usage of prednisolone, severe renal function

Geriatrics

History of (frequent) falling in the past three months, cognitive function (memory difficulties), need for additional inpatient rehabilitation, poor self-care

Urology

Pre-existing voiding difficulties, preoperative use of urologic medication

Neurology

Severe mobility disorders (e.g. loss function due to cerebrovascular accident, multiple sclerosis)

Psychiatry

No criteria were given

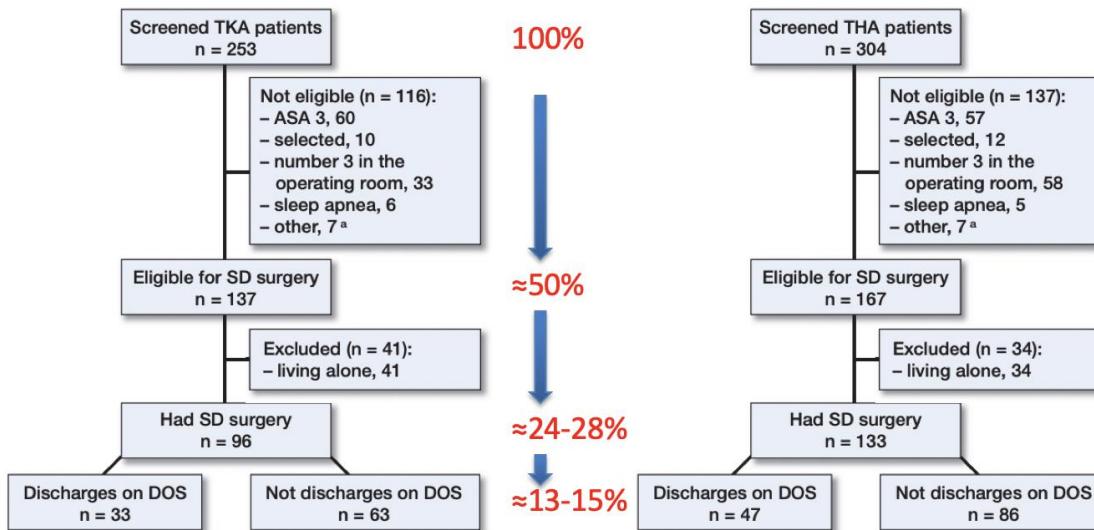


Feasibility of outpatient total hip and knee arthroplasty in unselected patients

A prospective 2-center study

Kirill GROMOV^{1,4}, Per KJÆRSGAARD-ANDERSEN^{2,4}, Peter REVALD^{2,4}, Henrik KEHLET^{3,4},
and Henrik HUSTED^{1,4}

Outpatient eligibility: Unselected, ASA <3, #1 & 2 in the OR, adult present for 24 hours post op, no sleep apnoe

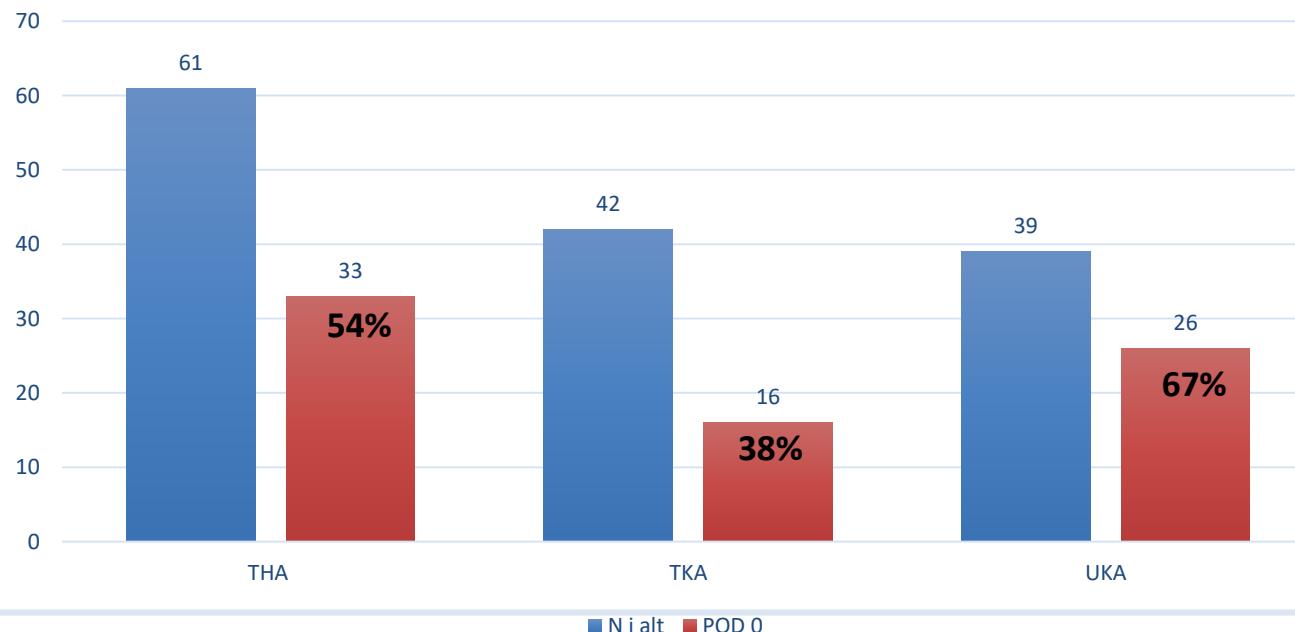


Op til 15% af alle
uselekterede
patienter kunne
gå hjem på
operationsdagen

Nuværende status:

Egnethed: <80 år gammel, ASA 1-2, ingen gangredskab, ingen behandelingskrævende søvnapnø

Udskrevet POD 0 ud af total opdelt i operationstype



Take-home messages

- Fast-track konceptet er implementeret i de fleste afdelinger i Danmark og mange steder i verden
- Fast-track har medført betydelig nedgang i indlæggelsestiden, og med en favorabel safety-profil med uændrede antal genindlæggelser og lav mortalitet og morbiditet
- Sammedags-kirurgi med udskrivelse til eget hjem er mulig hos selekterede patienter (både for TKA og UKA patienter)

Har vi opnået en smertefri operation uden
komplikationer og uden behov for
indlæggelse ??

NEJ

....men vi er tættere på



R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Thomas Bandholm

Behøver vi postoperativ genoptræning eftersom knæalloplastik?



ROAD

Symposium 12/12-2019

Thomas Bandholm, Professor, PhD

Physical Medicine & Rehabilitation Research – Copenhagen (PMR-C), Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark

Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Thomas.Quaade.Bandholm@regionh.dk |  @TBandholm



”Virker” genoptræning efter
TKA?



Undersøgelse af genoptræningstilbuddet efterspillet en TKA-operation

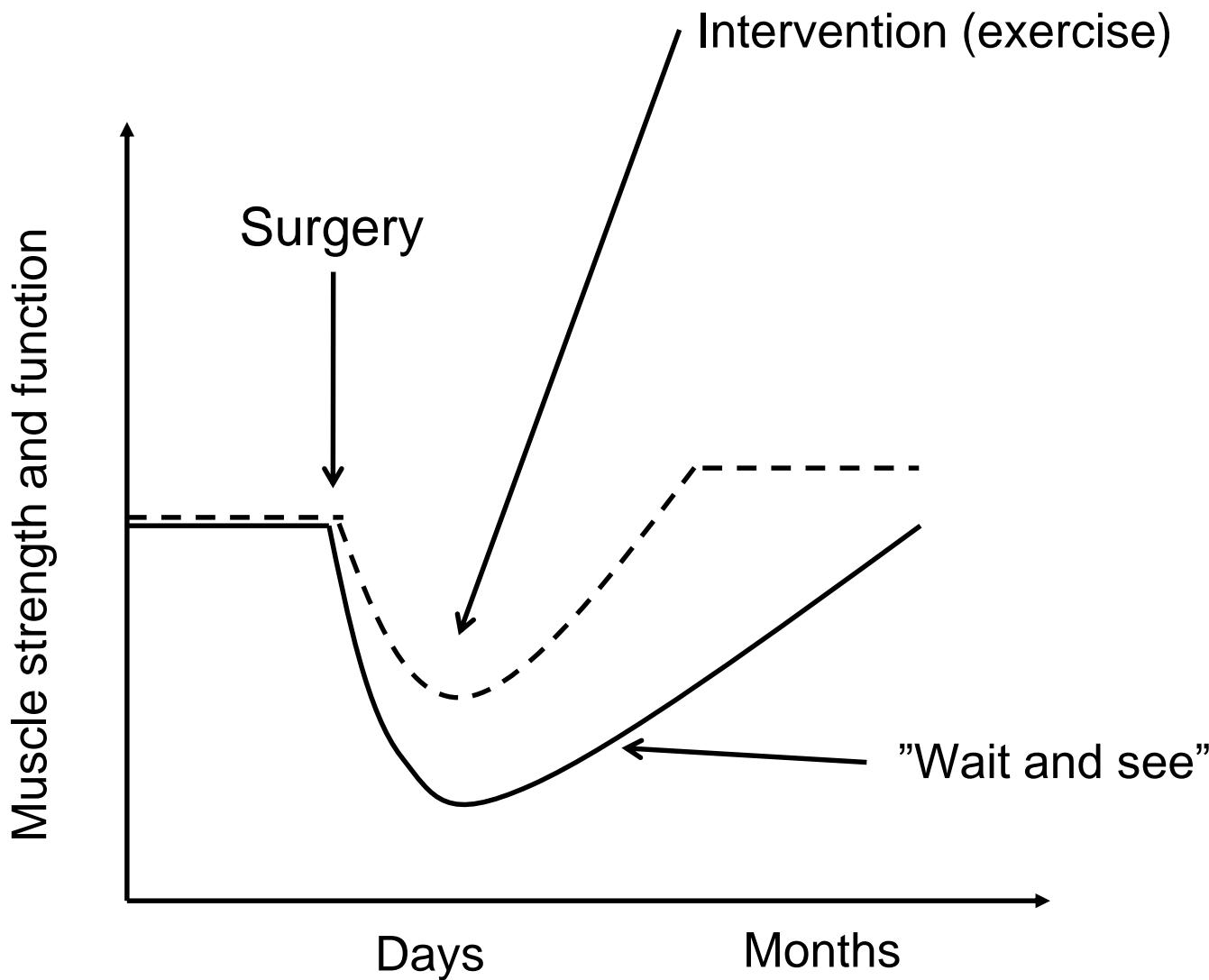


TROELS MARK-
CHRISTENSEN
Forskningsansvarlig

"Henvisning til genoptræning varierer betydeligt med en henvisningsprocent fra 15-100%".

Fysioterapeuten #07, 2017.

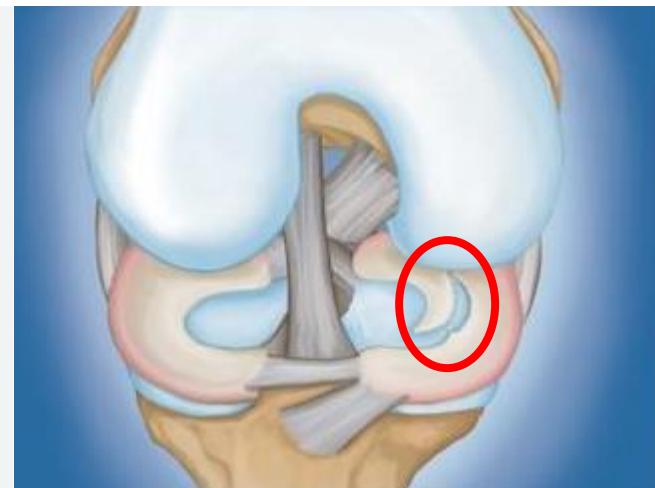
Forståelse/rationale for genoptræning efter TKA



Forståelse/rationale for artroskopisk knækirurgi

Keyhole knee surgery is 'waste of time' review finds

Friday 12 May 2017



Recommendations

Favours arthroscopic surgery

Favours conservative management

Applies to



All

Strong

Weak

Weak ⁱ

Strong ⁱ

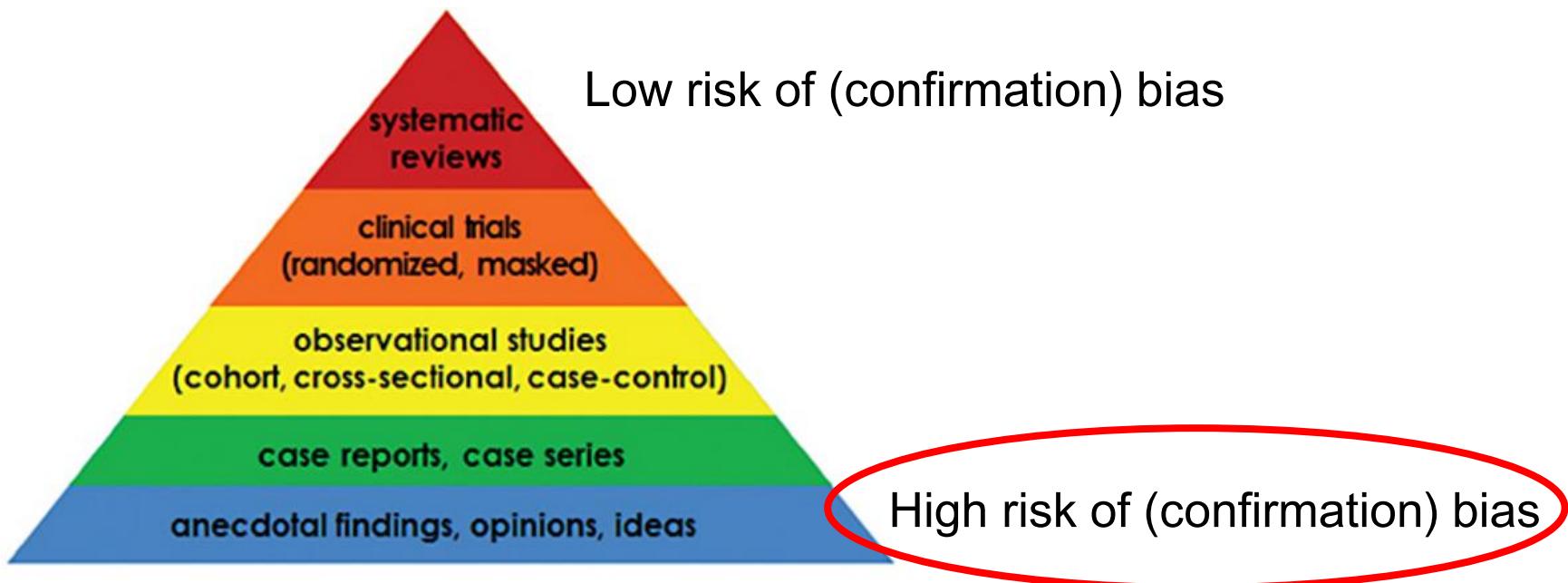
We recommend against arthroscopic knee surgery in patients with degenerative knee disease

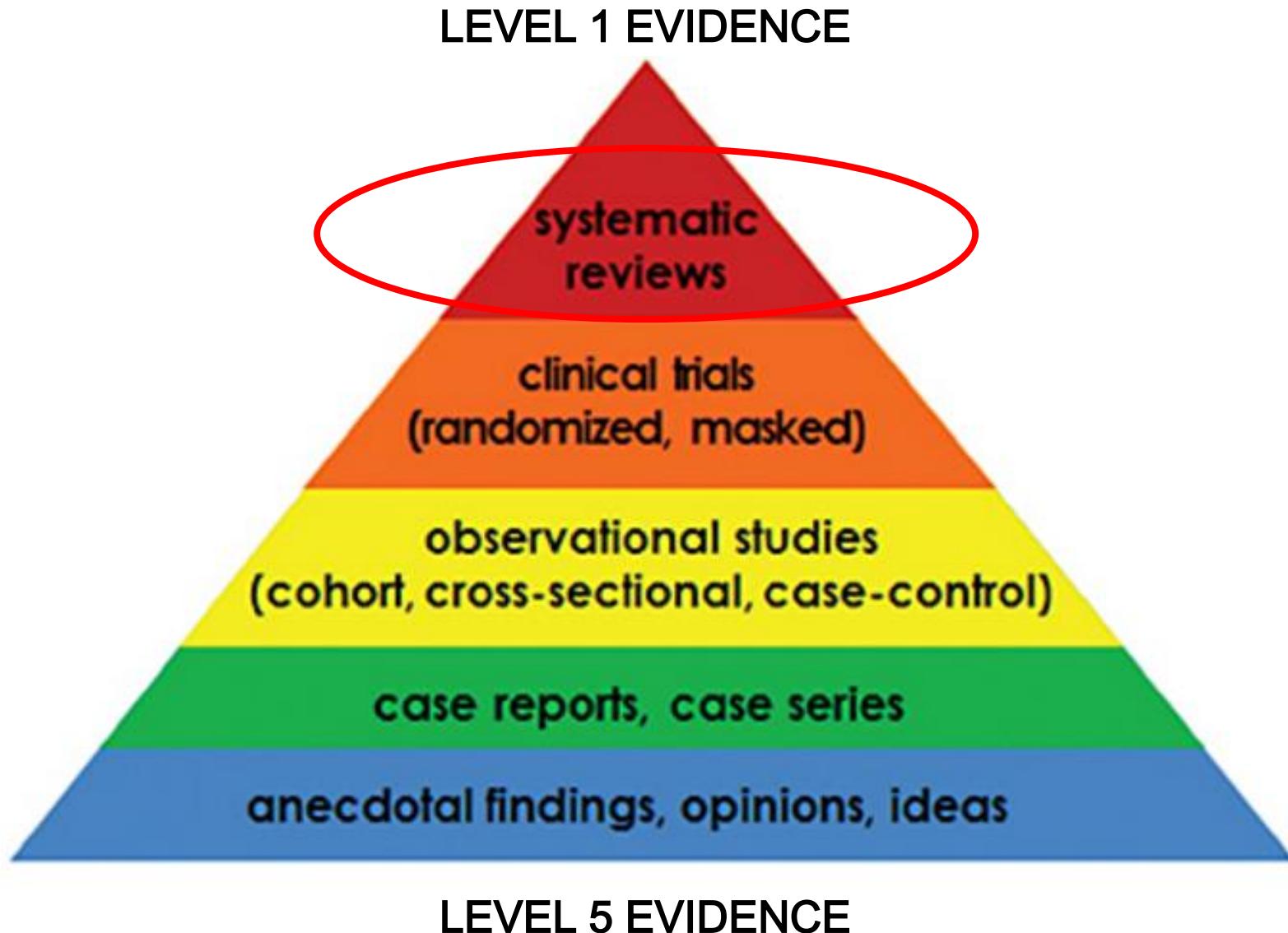
Click for details



Not matter how beautiful your theory is, always consider the possibility that it may be wrong.

(Inspired by Richard Feynman. Nobel laureate, Physics, 1965)





Betyder typen af
genoptræning noget?



CrossMark



Rehabilitation strategies for optimisation of functional recovery after major joint replacement

Thomas Bandholm^{1,2,3*}, Thomas W. Wainwright⁴ and Henrik Kehlet⁵

Journal of
Experimental Orthopaedics

“In summary, there is a continuous major need to improve functional recovery after hip and knee replacement, because studies to date have not found superiority of one exercise regime over another.”

Så må supervision da
gøre en forskel?



Efficacy and safety of home-based exercises versus individualized supervised outpatient physical therapy programs after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis

Mariano Florez-García^{1,2} · Fernando García-Pérez¹ · Rafael Curbelo³ ·
Irene Pérez-Porta¹ · Betina Nishishinya⁴ · María Piedad Rosario Lozano⁵ ·
Loreto Carmona³

“Short-term improvements in physical function and knee ROM do not clearly differ between outpatient physiotherapy and home-based exercise regimes in patients after primary TKA.”

Er genoptræning så
bedre end ingenting?

Effect of physical rehabilitation after TKA

Artz *et al.* BMC Musculoskeletal Disorders (2015) 16:15
DOI 10.1186/s12891-015-0469-6



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Effectiveness of physiotherapy exercise following total knee replacement: systematic review and meta-analysis

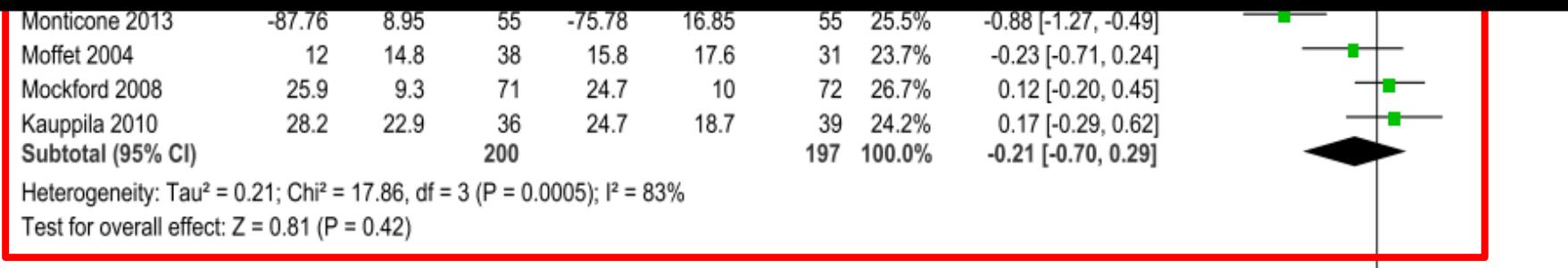
Neil Artz^{1*}, Karen T Elvers², Catherine Minns Lowe³, Cath Sackley⁴, Paul Jepson⁵ and Andrew D Beswick⁶

PT exercise versus (almost) no intervention: function outcome



1.1.2 6 month

Samme tendens for smerte outcome



-1 -0.5 0 0.5 1
 Favours physiotherapy Favours control

Is physical rehabilitation superior to no physical rehabilitation following total knee arthroplasty? A protocol for a systematic review and meta-analysis

Troels Mark-Christensen, Carsten Juhl, Kristian Thorborg, Thomas Bandholm



TROELS MARK-
CHRISTENSEN
Forskningsansvarlig

Comparator(s)/control:



Encouragement to stay active and continue life as usual.



Physical activity and exercise designed and prescribed
for restoring normal function or reducing pain.

"Virker" træning før eller efter operation?

KØBENHAVNS
UNIVERSITET

REGION
Hovedstaden

Copenhagen Health Science Partners

Clinical Academic Group (CAG) application form
2017/2018

ROAD
Research in OsteoArthritis Denmark

COPENHAGEN
HEALTH
SCIENCE
PARTNERS

Work package 7: "PERIEX"

Opsummering



Betyder typen af genoptræning og
graden af supervision noget?



Det ser ikke sådan ud.



Behøver vi genoptræning efter total
knæalloplastik (virker det)?



Måske.....

Tak for
opmærksomheden



ROAD





R O A D

Research in OsteoArthritis Denmark
Prevention and treatment through the lifespan of patients

Jakob Kjellberg

Den Sundhedsøkonomiske vinkel

Jakob Kjellberg

Hvad er den rigtige behandling? – og hvad har vi råd til.

4 | DAGENS TEMA SLIDTE KNÆ

Vi opererer årligt knæ for 600 mio. kr. – men er det fornuftigt, spørger forskere

Et unikt dansk studie påviser gode effekter ved billig genoptrenings, der ikke prioriteres højt som kirurgi. Det bør få konsekvenser for hele tilgangen til behandling, lyder det fra flere sider.

A lone i 2004 brugte Danmark 60.044,40 kroner på at skifte sine slidte knæ med kunstige knæ.

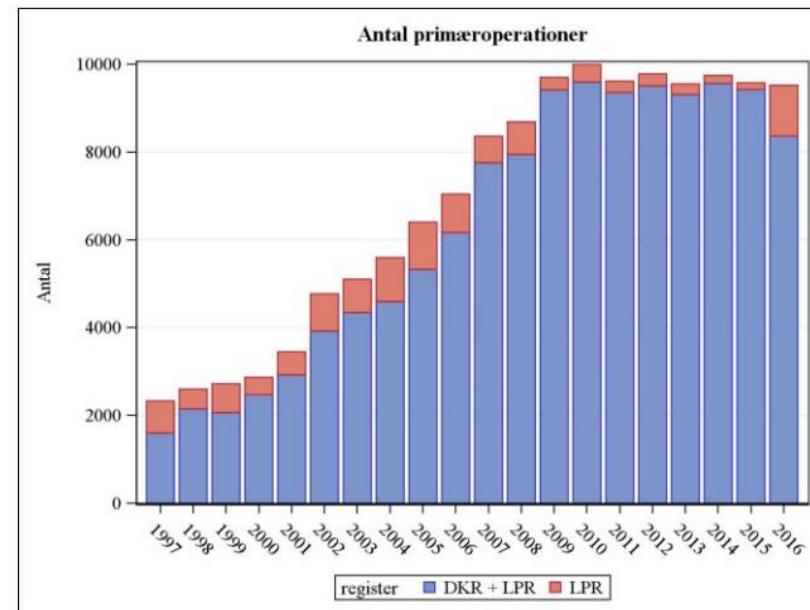
Men nu udfører et myt- og i forsningsmæssig sammenhæng underforskning omkring behandling af de lidte knæ, der ikke er i stand til at udnytte de kritiske indgribet. Studiet, der netop er offentliggjort i det berømte britiske videnskabelige tidskrift New England Journal of Medicine, får forskerne til at stille spørgsmålet om det er rent et til højst kirurgisk hjælp fra de danske behandlingsgrupper, der har hjulpet mange døbere med adgang til hurtig behandling, men ikke nødvendigvis til den rigtige behandling for knæne. Vi

LARS KJØN
DOKTORPHD
Det Nationale
Forsknings- og Analysecenter
for Vælfærd



Edder er redigeret baseret af:
Peter Schøn/Peter Sørensen

Antal TKA



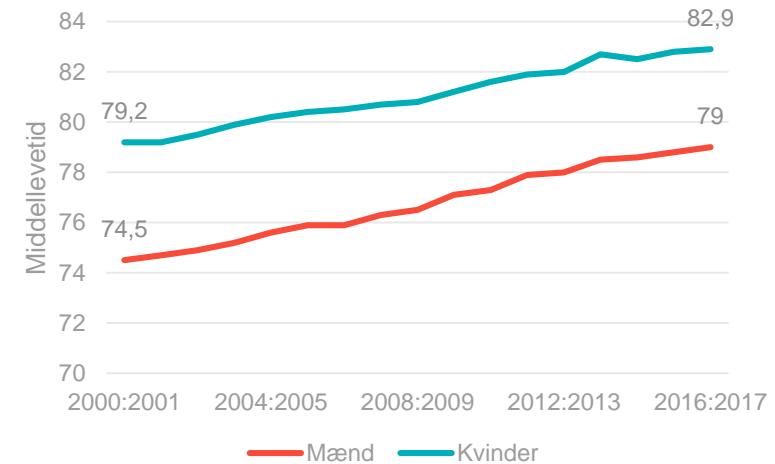
Udfordringer i dag:

En aldrende befolkning som følge af en stor efterkrigsgeneration og
stigende middellevetider

Levendefødte Danskere, 1901-2017



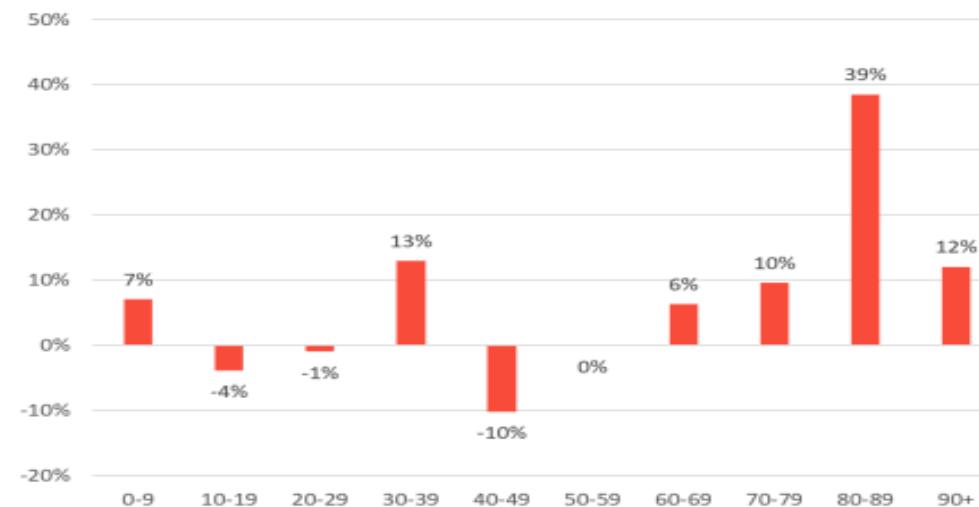
Middellevetid for 0-årige, 2010/11-2016/17



Kilde: Danmarks Statistik (2018)

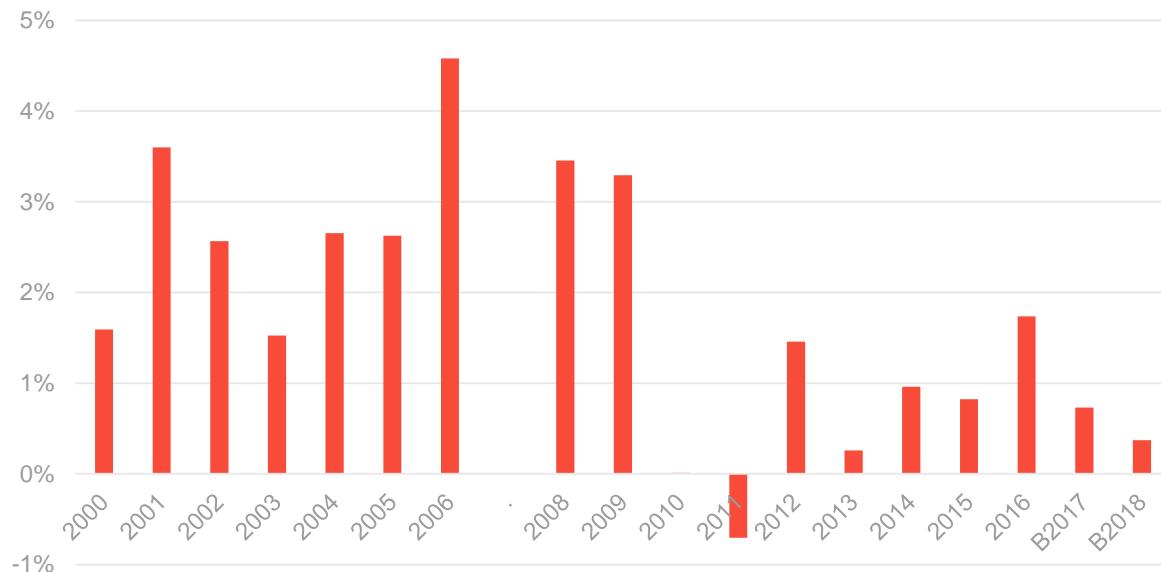
Store konsekvenser – selv på kort sigt.

Den forventede pct.vise ændring i antallet af borgere fra 2018 til 2025



Kilde: Danmarks Statistik (2018)

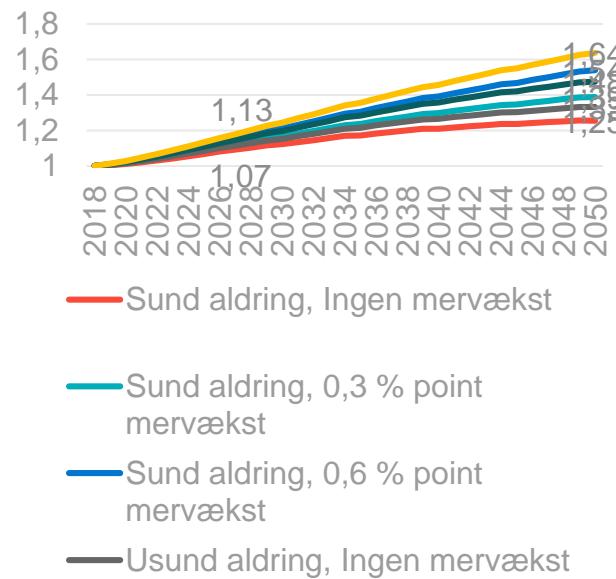
Lav vækst i regionernes sundhedsbevillinger gør det svært at rumme i budgetterne.



Note 1: Før 2007 er væksten beregnet på baggrund af amternes totale bevillinger, da det med rimelighed kan antages, at den andel af amternes samlede bevillinger som gik til sundhedsvæsenet var konstant over perioden 1998 til 2006.

Note 2: Det bemærkes, at tallene for 2017 og 2018 er budgettal

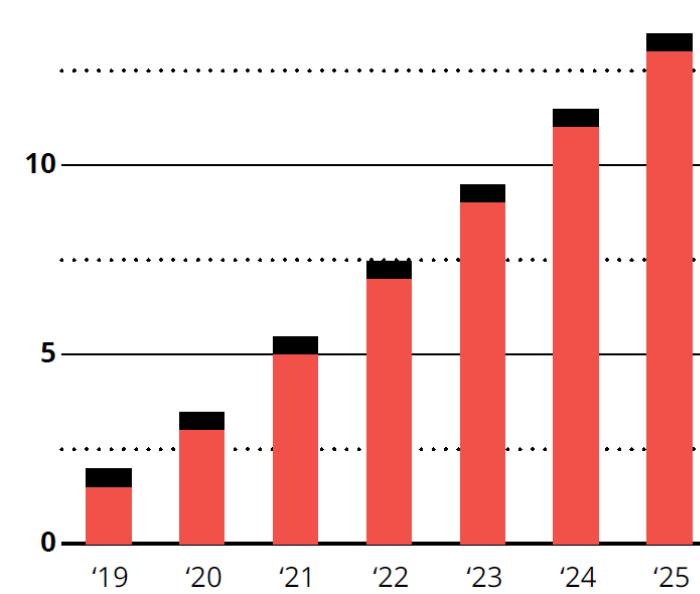
Ca. 2% vækst i 2020



SOCIALEMOKRATIET VIL LØFTE SUNDHEDSVÆSENET MED 53 MIA. KR. SAMLET I 2019-2025

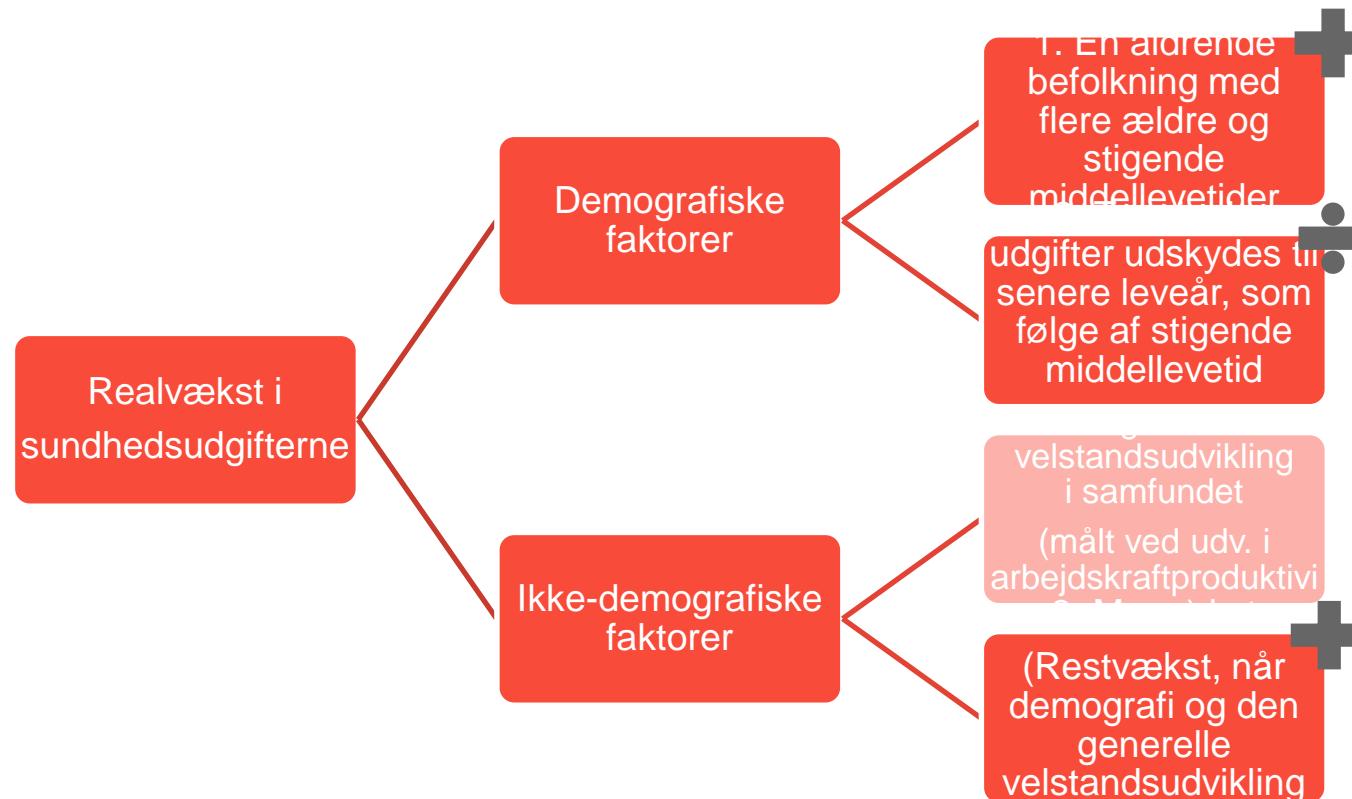
Løft af sundhedsudgifterne i Socialdemokratiets 2025-plan og **ny finansiering** i "Tid til omsorg"

15 Mia. kr.



Kilde: Egne beregninger pba. DREAM (2018)

Antagelserne bag DREAMs fremskrivninger



Hvad er "Mervækst"?

- Reelt et "restled"
 - Der samler det op som ikke kan forklares med demografi, sundaldring og velstandsudviklingen....?
- Nye dyrere behandlinger er en del af "mervækst", men det er patientrettigheder, ændrede indikationer, kontaktinflation **osv. osv.**
 - Osv. er ikke hugget i sten...

"Sund aldring" – Det store håb....

Lægefaglige termer

- En given aldersgruppe bliver sundere over tid
- Litteraturen består bl.a. af studier af
 - Udviklingen i befolkningens funktionsevne
 - Efterkrigsgenerations helbred sammenlignet med tidligere generationer
 - Andelen af gode leveår
- Evidensen er generelt tvetydig

Økonomiske termer

- Faldende sundhedsudgifter i en given aldersgruppe over tid
 - Terminale udgifter udskydes til senere leveår
- I Litteraturen uenighed om, hvor meget der kan forklares af henholdsvis alder og restlevetid

Hvad forklarer sundhedsudgifterne Alder og sygelighed - eller afstand til død

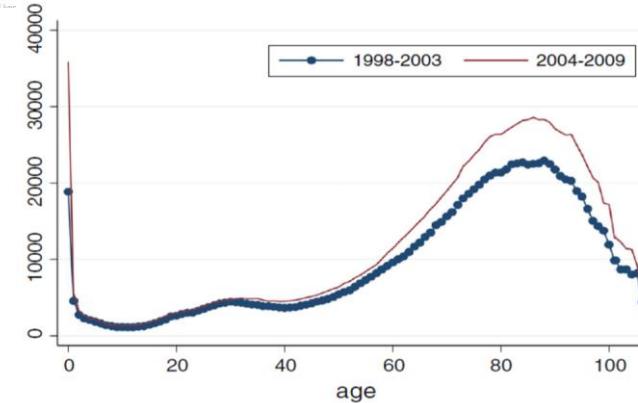
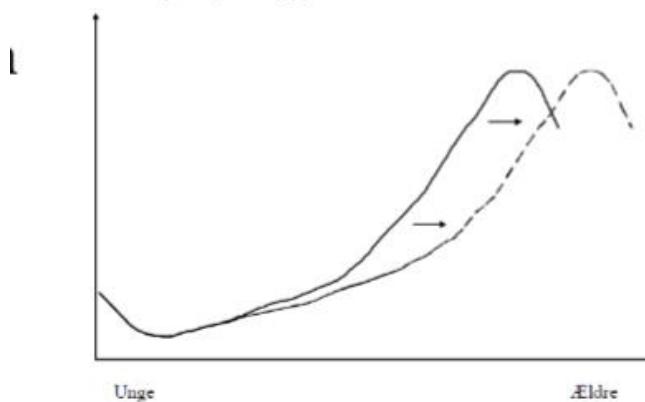
Vismænd i ny rapport: Ældrebyrden er overvurderet



ØKONOMI: Sundhedsudgifterne til det stigende antal ældre bliver mindre end antaget, vurderer de økonomiske vismænd på baggrund af andre beregninger end Finansministeriet. Regionerne er skeptiske.

“Det er ikke okkultt, i hvem verdenstidens videnheder ligger.

Sundhedsudgifter pr. indbygger



Kilde: Gregersen (2014)

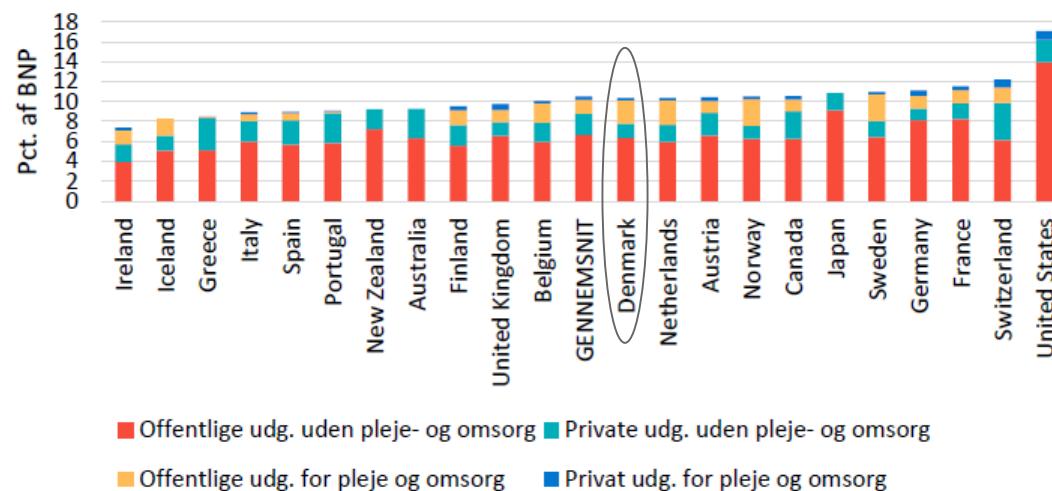
268

Aldersprofilens stejlhed i DK

- En stejlere aldersprofil kan begrundes med
 - Øget efterspørgsel efter sundhedsydslser fra den ældre del af befolkningen relativt til den yngre del (Barer m.fl., 1987)
 - Når den ældre del af befolkningen bliver større, så kan de ligge større politisk pres
 - Bias i teknologisk frontier (Felder & Werblow, 2008)
 - Flere innovationer i lægemiddel – og medicoindustrien for behandling af ældre end yngre i takt med, at der bliver relativt flere ældre
- Vi ved mere om ca. ½ år...

Kunne også vælge at prioritere flere penge

Figur 2 Sundhedsudgifter i procent af BNP, 2016

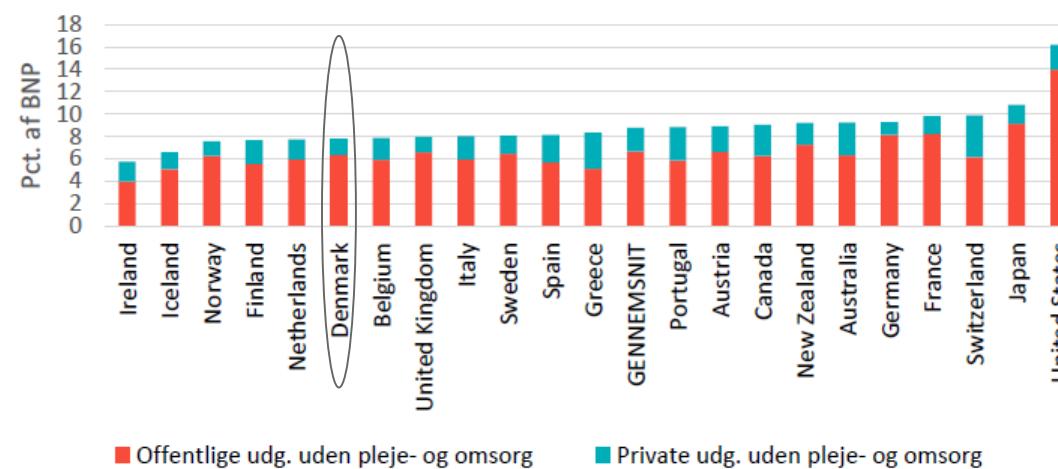


Kilde: OECD (2018)

Udsultet i forhold til andre lande

Hvad skal med?

Figur 3 Sundhedsudgifter i procent af BNP ekskl. udgifter til pleje- og omsorg, 2016



Kilde: OECD (2018) pba. definition af pleje- og omsorgsudgifter (Søgaard 2014).

Det sundhedsøkonomiske perspektiv

- Ikke udsigt til at økonomipresset letter – tværtom....
- Behov for der udvikles mere "økonomisk" skånsomme behandlinger
 - Bedre selektion relevante patienter
 - Bedre rehabiliteringsforløb
 -