Ishodi, mjere ishoda i pristranost u objavljivanju ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu

Krstičević, Mišo

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:713185

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Mišo Krstičević

Ishodi, mjere ishoda i pristranost u objavljivanju ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu

Doktorska disertacija

Mentorica:

prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

U Splitu, srpanj 2019. godine

Rad je izrađen u Laboratoriju za istraživanje boli Zavoda za anatomiju i histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i u Centru za medicinu i zdravstvenu zaštitu utemeljenu na dokazima Hrvatskog katoličkog sveučilišta.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

ZAHVALA

„Osjećati zahvalnost a ne iskazati ju, isto je što i umotati poklon, a ne predati ga“. (W.W.)

Mentorici prof.dr.sc. Liviji Puljak zahvaljujem na ogromnoj energiji, entuzijazmu, zalaganju i trudu koji je uložila tijekom provođenja ovog istraživanja. Neupitno je da bez onog što danas mogu pojednostavljeno nazvati specifičnim pristupom, odnosno načinom motiviranja i savjetovanja od strane Vas kao mentora ne bi ni bilo ove disertacije.

Kolegici Antoniji Jeličić Kadić zahvaljujem na nebrojenim mailovima koji su čak i u svom iznimno kritično nastrojenom sadržaju kod mene budili motivaciju i često bili ključni faktori napretka. Pogrešno bi bilo ne naglasiti da je *#dobramotivacijskavila* ispunila svoju ulogu.

Kolegici Svjetlani Došenović zahvaljujem na bezrezervnoj pomoći i potpori tijekom cijelog procesa zajedničke suradnje na ovom istraživanju.

Kolegicama i kolegama koji su također sudjelovali u timu prilikom istraživanja zahvaljujem na profesionalnosti, trudu i radu.

“Dok izražavamo svoju zahvalnost, ne smijemo zaboraviti da je najveće priznanje ne samo izgovarati riječi nego i živjeti po njima”. (J.F.K.)

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, posebice ocu Miši i majki Emi koji su, na sebi svojstven način, živjeli i pratili me kroz kroz život, te me zadužili da kroz sva svoja djelovanja promičem odgovornost, poštenje i vjeru u čovjeka.

1. SADRŽAJ

1. SADRŽAJ 1

2. POPIS OZNAKA I KRATICA 3

3. UVOD 4

3.1. Osteoartritis 4

3.1.1. Epidemiologija 5

3.1.2. Patofiziologija osteoartritisa 7

3.1.2.1. Hrskavica 7

3.1.2.2. Subhondralna kost 9

3.1.2.3. Sinovija 10

3.1.2.4. Sistemni upalni odgovor 10

3.1.3. Dijagnoza osteoartritisa 11

3.1.3.1. Radiološka dijagnostika 12

3.1.3.2. Biokemijski markeri 14

3.1.3. Liječenje osteoartritisa 16

3.1.3.1. Promjena životnog stila 16

3.1.3.2. Kirurško liječenje 17

3.1.3.3. Farmakološka terapija 19

3.1.3.4. Proliferativna injekcijska terapija 23

3.3. Osnovni skup ishoda 24

3.4. Pristranost zbog selektivnog izvještavanja 25

4. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA 27

5. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA 28

6. METODE 29

6.1. Ustroj istraživanja 29

6.2. Ishod istraživanja 29

6.3. Etička načela 29

6.4. Postupci 30

6.4.1 Prvo istraživanje - sustavni pregled o djelotvornosti i sigurnosti proloterapije u liječenju osteoartritisa 30

6.4.2. Drugo istraživanje: Presječno istraživanje o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o osteoartritisu 31

6.4.3. Treće istraživanje: Presječno istraživanje o opsegu pristranosti izvještavanja ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu 32

7. REZULTATI 34

7.1. Prvo istraživanje: sustavni pregled literature o djelotvornosti i sigurnosti proloterapije u liječenju osteoartritisa 34

7.1.1. Rezultati pretraživanja literature 34

7.1.2. Obilježja uključenih istraživanja 37

7.1.3. Ishodi analizirani u uključenim istraživanjima 40

7.1.4. Glavni ishodi vezani za učinkovitost i sigurnost intervencije 40

7.1.5. Sažetak pojedinačnih rezultata ispitivanja 45

7.1.6. Sukob interesa i financiranje 46

7.1.7. Kvaliteta istraživanja 47

7.2. Drugo istraživanje: Primarno retrospektivno presječno metodološko istraživanje o domenama ishoda i mjerama ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu 51

7.2.1. Rezultati pretraživanja literature 51
7.2.2. Značajke istraživanja 51
7.2.3. Domene ishoda korištene u istraživanjima OA-a 52
7.2.4. Mjere ishoda korištene za preporučene OMERACT-ove ishode 57

7.3. Treće istraživanje: Primarno retrospektivno presječno metodološko istraživanje o pristranosti izvještavanja u kliničkim pokusima o osteoartritisu 59

7.3.1. Uključena istraživanja 59
7.3.2. Registracija istraživanja 59
7.3.3. Ishodi učinkovitosti 59
7.3.4. Ishodi sigurnosti 62

8. RASPRAVA 63

8.1. Djelotvornost i sigurnost proloterapije u liječenju osteoartritisa 64

8.2. Korištenje osnovnog skupa ishoda u pokusima o osteoartritisu 65

8.3. Pristranost zbog selektivnog izvještavanja u kliničkim pokusima o osteoartritisu 68

8.4. Obilježja analiziranih pokusa o osteoartritisu 70

9. ZAKLJUČAK 72

9.1. Proloterapija za osteoartritis 72

9.2. Osnovni skup ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu 72

9.3. Pristranost zbog selektivnog izvještavanja u kliničkim pokusima o osteoartritisu 73

10. SAŽETAK 74

10. SUMMARY 77

11. ŽIVOTOPIS 79

12. LITERATURA 82

13. PRILOZI 96

13.1 Prilog 1. Strategija pretraživanja za MEDLINE 96

13.2. Prilog 2. Karakteristike uključenih istraživanja 98

13.3. Prilog 3: Vrsta i učestalost svih mjera ishoda korištenih za osnovni skup ishoda preporučen od inicijative za mjere ishoda u reumatologiji (OMERACT) u randomiziranim kontroliranim istraživanjima o konzervativnim intervencijama za osteoarthritis 172

2. POPIS OZNAKA I KRATICA

Ankilozantni spondilitis	AS
Indeks osteoartritisa zapadnog Ontarija i McMaster sveučilišta (engl. w*estern Ontario and McMaster universities osteoarthritis index*)	WOMAC
Inicijativa o metodama, mjerenju i procjeni boli u kliničkim istraživanjima (engl. *initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials*)	IMMPACT
Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. i*nternational committee of medical journal editors*)	ICMJE
Međunarodni prospektivni registar sustavnih pregleda (engl. i*nternational prospective register of systematic reviews*)	PROSPERO
Mjere ishoda u reumatologiji (engl. o*utcome measures in rheumatology*)	OMERACT
Morfogenski protein kosti (engl. *bone morphogenetic protein*)	BMP
Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)	NSAID
Opća pacijentova procjena (engl. *patient global assessment score*)	PGA
Osnovni skup ishoda (engl. *core outcome set*)	COS
Osteoartritis	OA
Osteoartritis koljena	KOA
Pacijentov opći dojam o promjeni (engl. p*atient global impression of change*)	PGIC
Pristranost izvještavanja ishoda (engl. *outcome reporting bias*)	ORB
Procjena međunarodnog društva za spondiloartritis (engl. *assessment of spondyloarthritis international society*)	ASAS
Randomizirana kontrolirana istraživanja (engl. *randomized controlled trial*)	RCT
Razlika u prednjem pomaku (engl. *anterior displacement difference*)	ADD
Reumatoidni artritis	RA
Rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis (engl. k*nee injury and osteoarthritis outcome score*)	KOOS
Telopeptida C-kraja od kolagena tipa II (engl. *C-terminal telopeptide of collagen type II*)	CTX-II
Test brzine ustajanja i pokretanja (engl. *Timed up-and go test*)	TUG
Upitnik zdravstvene procjene indeksa nesposobnosti (engl. *health assessment questionnaire disability index*)	HAQ-DI
Vizualno-analogna ljestvica (engl. *visual analog scale*)	VAS

3. UVOD

3.1. Osteoartritis

Osteoartritis (OA) je najučestaliji oblik artritisa, te jedanaesti uzrok nastanka invalidnosti u svijetu (1, 2) i najučestaliji poremećaj svih zglobova, te jedan od vodećih uzroka invalidnosti u SAD-u (3). Bol i gubitak funkcije mogu biti iscrpljujući; u razvijenim zemljama OA uzrokuje veliki socioekonomski teret, procjenjeno je da uzrokuje trošak između 1,0% i 2,5% bruto domaćeg proizvoda. Broj oboljelih od simptomatskog OA će se vjerojatno povećati zbog starenja populacije i epidemije pretilosti (4). Bol koju uzokuje OA ključni je simptom zbog kojeg pacijenti zatraže medicinsku pomoć i važan je prediktor invalidnosti (5). Zbog svoje visoke učestalosti i razvoja invalidnosti radi zahvaćanja velikih zglobova kao što su koljeno i kukovi, OA uzrokuje veće funkcionalne poteškoće vezane uz penjanje po stepenicama i hodanje od bilo koje druge bolesti (6). OA je povezan s tjelesnom masom, spolom, genetskim čimbenicima, prethodnim ozljedama, profesionalnim čimbenicima i s dobi (7-9).

Liječenje OA najčešće podrazumijeva simptomatsko liječenje (10) bez značajne koristi za pacijenta (11), koje završava ugradnjom endoproteza u zadnjem stadiju bolesti (12). OA je najčešći razlog totalne zamjene kuka i koljena (13). Ovaj pristup ne obuhvaća morbiditete vezane uz rane faze bolesti niti ograničenja vezana uz operacije ugradnje endoproteza, koja uključuju mogućnosti nepovoljnih ishoda i određeni vijek trajanja proteza. Poboljšano razumijevanje patogeneze u kombinaciji s poboljšanim testovima za procjenu aktivnosti bolesti prebacili su fokus na prevenciju i liječenje ranog stadija OA. Nadalje, prepoznavanje različitih fenotipova bolesti može omogućiti personalizirano liječenje.

U tijeku su klinička istraživanja za mnogo novih intervencija, ali dostupne registrirane

mogućnosti liječenja OA još su neadekvatne (10, 14-16). Rapidno povećanje učestalosti ove česte bolesti sugerira kako će OA u budućnosti imati izniman utjecaj na zdravstvenu skrb i javne zdravstvene sustave (17).

3.1.1. Epidemiologija

Prepoznavanje čimbenika rizika je od iznimne važnosti za razumijevanje uzroka OA i za odabir ciljeva za prevenciju i liječenje (10). Longitudinalne studije populacijskih skupina su iznjedrile važna saznanja i formirale teoriju po kojoj se OA razvija zbog nepovoljnih biomehaničkih utjecaja na osjetljive strukture zgloba. Biološki odgovor struktura unutar zgloba je osjetljiv na mehanički podražaj (18), stoga se modificiranjem bimehaničkih faktora može doći do potencijalno korisnih intervencija u liječenju i razvoju OA.

Biomehaniku zglobova određuju anatomski i funkcionalni čimbenici. Među anatomske čimbenike ubraja se morfologija zglobova. Displazija kuka, pri kojoj je smanjeno acetabularno natkrovljenje glave bedrene kosti, dugoročni je rizični faktor za razvoj OA (19). Femoroacetabularni sraz, u kojem postoji abnormalni kontakt između proksimalnog femura i acetabuluma, može dovesti do desetorostrukog povećanja rizika za razvoj krajnjeg stadija osteoartritisa kuka kroz 5 godina. Pozitivno prediktivna vrijednost se kreće od 6% do 25%, ovisno o karakteristikama skupine i odabranoj definiciji abnormalne morfologije, dok je negativna prediktivna vrijednost 98–99% (20). Slično tome, kroz morfologiju tibije i femura može se predvidjeti razvoj osteoartritisa koljena (KOA) (21).

Izgledno je da je mehanička os ekstremiteta ključan faktor, dokazi idu u prilog tome da valgus i varus koljena imaju povećan rizik nastanka i razvoja OA u dijelu koljena koje je više opterećeno obzirom na poremećaj osi (22, 23). Nadalje, kod neujednačenosti duljine nogu većih od 1 cm, rizik razvoja KOA je gotovo dva puta veći na strani kraćeg ekstremiteta (24). Govoreći o funkcionalnim čimbenicima razvoja OA, slaba funkcija mišića kvadricepsa

natkoljenice može povećati rizik razvoja KOA (25). Sportska aktivnost je prepoznat, ali nedovoljno definiran faktor rizika za osteoartritis kuka (HOA) (26), te intezivna aktivnost u adolescentnoj dobi može potaknuti promjenu morfologije u vidu nastanka femuroacetabularnog sraza (27).

Unatoč snažnim poveznicama, većina pojedinaca s abnormalnom biomehanikom zglobova ipak ne razvije OA (20). Osjetljivost za razvoj OA je djelomično određena i sustavnim čimbenicima. Starost je najsnažniji sustavni čimbenik rizika za OA (17), a razlog bi mogao biti u smanjenju regeneracijskog potencijala i kumulativnom djelovanju ostalih rizičnih čimbenika. OA se češće razvija u žena nego u muškaraca (17). Iako je uloga estrogena u razvoju OA uvelike istražena, patofiziološki mehanizam je još nejasan (17). Histološki sastav kosti bi mogao biti uzrok osjetljivosti na razvoj OA (28). Izgledno je da izražena sistemska gustoća kosti povećava rizik nastanka OA, ali ne i progresiju same bolesti (28). Prilikom ozljede može doći do oštećenja kosti i hrskavice, što čini zglob osjetljivijim, a ozljedom ligamenata ili meniskusa nastaje negativan utjecaj na biomehaniku zgloba (29). Ozljeda koljena povećava rizik za nastanak OA više od četiri puta (29). Pretilost povećava opterećenje nosivih zglobova, ali može također povećati osjetljivost na razvoj OA kroz djelovanje upalnih adipokina (30). Pretilost povećava rizik za OA koljena više od tri puta (31) i ubrzava progresiju bolesti (32). Nejasno je zašto je rizik za razvoj OA povezan s debljinom izrazito manji za zglob kuka nego za zglob koljena (33).

Postojanje snažne genetske osnove za razvoj osteoartritisa poznato je zahvaljujući srodnim istraživanjima u tom području. Udružena istraživanja genoma, poput Konzorcija Ujedinjenog Kraljevstva za genska istraživanja u području osteoartritisa (engl. *Arthritis Research UK Osteoarthritis Genetics (arcOGEN) Consortium*) do sada su opisala jedanaest lokusa povezanih s razvojem OA (34). Obzirom na genetska istraživanja i saznanja vjerojatno se neće moći pouzdano prepoznati pojedince koji će razviti bolest, ali je moguće da će se dobiti

dodatne i nove činjenice potrebne za razumjevanje patofiziologije bolesti za svaki određeni zglob (34). Polimorfizmi nukleotida su udruženi s nekolicinom poznatih čimbenika rizika, uključujući oblik kuka, indeks tjelesne mase i gustuću kostiju (35).

3.1.2. Patofiziologija osteoartritisa

Uobičajeno, OA se definira kao progresivno trošenje i habanje zglobne hrskavice te je svojevremeno i analiziran isključivo kao bolest u kojoj dolazi do čiste mehaničke degradacije hrskavice zgloba (10). Međutim, nedavni dokazi ukazuju na to da je riječ o upalnoj bolesti cijelog sinovijalnog zgloba, koja ne obuhvaća samo mehaničku degeneraciju zglobne hrskavice, već i popratnu strukturnu i funkcionalnu promjenu cijelog zgloba, uključujući sinoviju, meniskuse (u koljenu), periartikularne ligamente i subhondralnu kost (36), a ključnu ulogu ima proces aktivacije matriks-proteaza. Potencijal za liječenje postoji obzirom da različiti čimbenici rizika za razvoj OA utječu kroz zajednički patogenetski put. Pretpostavka je da hrskavica, subhondralna kost i sinovija imaju ključne uloge u patogenezi bolesti, a moguće je i da ulogu ima sistemni upalni odgovor (10).

3.1.2.1. Hrskavica

Glavni strukturalni protein hrskavice je kolagen tipa II, koji tvori mrežnu strukturu koja je dodatno stabilizirana s ostalim tipovima kolagena te s nekolagenskim proteinima, poput proteina matriksa hrskavice koji osigurava vlačnu čvrstoću strukture (37). Agrekan i ostali proteoglikani uklopljeni su unutar mrežne strukture te privlače vodu u hrskavicu i osiguravaju tako otpornost na kompresivno djelovanje sila (37). Arhitektonska struktura i biokemijski sastav hrskavice reguliran je staničnim odgovorom hondrocita koji nastaje zbog mehaničkih i

kemijskih promjena u staničnom okolišu (37).

Prilikom aktivacije hondrocita stvara se nekolicina proteina upalnog odgovora, poput citokina, uključujući interleukin 1β, interleukin 6, tumor nekrotizirajući faktor α, te enzimi koji razgrađuju matriks, uključjući metaloproteinaze, disintegrin i metaloproteinaze nalik na trombospodin (37). Za neke od navedenih proteina, poput kolagenaza (metaloproteinaze 1, 3 i 13) i proteina koji razgrađuju agrekan, izgledan je važan patogenetski učinak u nastanku OA. Za ostale nabrojane proteine smatra se da imaju povoljan učinak na održanju i remodeliranju matriksa hrskavice (18).

Regulacije aktivnosti proteaza istraživane su na modelu miša, te je dokazana izrazita mehanička osjetljivost aktivnosti proteaza, na način da je nakon kirurške destabilizacije zgloba povećana aktivnost, a nakon imobilizacije smanjena aktivnost proteaza (38). Navedena saznanja jasno ukazuju na potrebu usmjervanja prevencije prema ispravljanju nepovoljnih biomehaničkih odnosa (38).

Imunološki sustav se aktivira u razvoju OA (39). Aktivirani molekulama koje nastaju prilikom oštećenja unutar zgloba, hondrociti se aktiviraju kroz izražaj „*toll-like*“ receptora (39). Molekule koje nastaju prilikom oštećenja su molekule vanstaničnog matriksa koje unutar svog sastava imaju i glikoazminoglikan (40). Kistali kalcijevog pirofosfata i natrijevog urata se također vežu za „*toll-like*“ receptore na hondrocitima i stoga bi mogli imati ulogu u etiologiji OA (41). Nadalje, jedno od istraživanja patofiziologije OA na animalnom modelu pokazuje kako je izražaj i aktivacija sustava komplementa u zglobovima zahvaćenima OA abnormalno visoka (42), čime se dokazalo da sustav komplementa ima važnu ulogu u nastanku OA. Oligomerni protein matriksa hrskavice je snažan aktivator alternativnog puta sustava komplementa (43), dok su pak proteoglikani, poput fibromodulina pokretači klasičnog puta sustava komplementa (44). Također, na hondrocitima dolazi do izražaja receptora koji vežu za sebe krajnje produkte glikacije (45), za koje je karakteristično nakupljanje u

„starijim“ tkivima. Upravo taj proces dovodi do pomaka prema katabolizmu (46) u tkivima i predstavlja možebitno objašnjenje zašto OA ima veću prevalenciju unutar starije populacije. Sve te reakcije na komponente izvanstaničnog matriksa mogu dovesti do pojačane degradacije već oštećene hrskavice. Moguće je da se hondrociti inicijalno aktiviraju upalnim signalima koji potječu iz drugih zglobnih struktura, poput sinovije i subhondralne kosti. Takvo mišljenje prevladava obzirom na bolju učinkovitost fizioterapeutskih metoda u ranoj nego u kasnoj fazi procesa razvoja OA (10).

3.1.2.2. Subhondralna kost

Subhondralna kortikalna kost je formacija između kalcificirane hrskavice iznad i trabekularne kosti ispod (47). OA obilježavaju promjene u periartikularnoj kosti u vidu odstupanja u strukturi i sastavu kortikalne i trabekularne kosti (48). Također, dolazi do osificiranja dubokog sloja zglobne hrskavice uz vaskularnu penetraciju, te do formiranja osteofita i subhondralnih cista (48). Napredak u radiološkoj dijagnostici omogućuje uz pomoć MRI prepoznavanje ozljede koštane srži koje se međusobno histološki razlikuju, a uglavnom se prezentiraju kao mikrofrakture u različitim stadijima zaraštavanja (49). Navedene promjene subhondralne kosti su lokalizirane u područjima najizraženijih oštećenja hrskavice, a ukupna razina ozljeda koštane srži kolerira s težinom kliničke slike i radiološkim nalazima zgloba zahvaćenog OA-om (49).

Neka istraživanja upućuju na to da promjene u subhondralnoj kosti i formiranje osteofita prethode ozljedama hrskavice (50, 51). Studija iz 2012. godine je pokazala da osteoblasti, kao što je slučaj kod hondrocita, reagiraju na mehaničko oštećenje izražajem upalnih citokina enzima za degradaciju tkiva (52). Moguće je da navedeni čimbenici imaju izravan degradirajući učinak na hrskavicu ili promjene u svojstvima subhondralne kosti štetno djeluju

na nadležeću hrskavicu. Obrnuto, moguće je da je remodeliranje subhondralne kosti rezultat povećanog opterećenja zbog gubitka hrskavice. Subhondralna kost je iznimno inervirana i uvelike doprinosi osjećaju boli kod razvijenog OA (53).

3.1.2.3. Sinovija

Sinovitis je učestalo obilježje OA, čak i u ranim fazama razvoja bolesti. Kod razvijenog OA je značajna hipertrofija tkiva i proliferacija sinoviocita, uz povećanu prokrvljenost (54). Sinoviociti produciraju lubrikante poput hijaluronske kiseline (55) i lubricina (56), što omogućuje optimalno funkcioniranje zglobova. Kod pacijenata s OA je dokazano smanjenje podmazujućeg kapaciteta zahvaćenog zgloba (55-57). Sinoviociti, puput hondrocita i osteoblasta, također otpuštaju upalne medijatore i tkivne degradirajuće enzime. Proces otpuštanja upalnih medijatora od strane sinoviocita se vjerojatno pokreće nakon inicijalne ozljede zgloba, te dovodi do progresivne degeneracije zgloba (54). Sinovitis je povezan s razvojem i progresijom OA (58) i s ozljedama i oštećenjima hrskavice (59), iako je povezanost sa strukturalnim promjenama manje izražena. Usporedba i analiza istraživanja o sinovitisu je zahtjevna obzirom na različitost populacija pacijenata i dijagnostičkih metoda u istraživanjima.

3.1.2.4. Sistemni upalni odgovor

OA se danas uglavnom razmatra kao lokalizirana bolest ograničena na zglob, a različite studije koje su istraživale povezanost sa sistemnim markerima upale objavile su suprotstavljene rezultate. Zaključak sustavnog preglednog članka objavljenog 2013. godine je da je korelacija razine serumskog C-reaktivnog proteina izraženija sa simptomima OA, nego s radiografskim znakovima OA (60). Bol je također razmatrana kao marker sistemnog upalnog odgovora, što i je prijedlog zaključka sustavnog preglednog članka iz 2015. godine (61). Još

nije razjašnjeno zašto je debljina rizični faktor za razvoj OA nenosivih zglobova (62). Smatralo se da su adipokini koji se otpuštaju iz masnog tkiva medijatori navedenog efekta, ali tu spekulativnu ulogu adipokina nisu potvrdila klinička istraživanja (63).

3.1.3. Dijagnoza osteoartritisa

Klinička dijagnoza OA može se postaviti samo ako pacijent ima simptome, a prevencija i ublažavanje simptoma cilj su bilo koje intervencije. Ujedno, simptomi su ono što ponuka pacijenta na traženje medicinske pomoći mimo programa probira ili određenih programa istraživanja (64). Nedostatak sustava u kojem se OA dijagnosticira na temelju kliničkih simptoma bolesti je to što je u trenutku postojanja simptoma bolest napredovala do ireverzibilnog stadija. Tom stadiju bi trebalo prethoditi subkliničko razdoblje razvoja bolesti koje bi trebalo također imati strukturalne promjene (65).

Za promjenu tijeka OA potrebno je dijagnosticirati bolest u ranoj fazi kada je vjerojatnost uspješnosti intervencija veća, a ta rana dijagnostika nije moguća na osnovu kliničkih simptoma bolesti (66). Daljnje ograničenje dijagnostike na temelju simptoma je to što se simptomi značajno mijenjaju tijekom vremena i pod utjecajem su centralne modulacije osjeta boli (67).

Strukturalni OA se definira kao jasan gubitak hrskavice bez upalnih komponenti, bez obzira ima li pacijent simptome bolesti i koristi se kao pojam koji definira rani stadij bolesti. Iako promjene na hrskavici mogu prethoditi promjenama na sinoviji i subhondralnoj kosti, oštećenje i degradacija hrskavice su krajnji stadij svih fenotipova OA (68). Poboljšanjem razumjevanja patogeneze OA, razvijaju se i mjerenja kojima se procjenjuju ostale zglobne strukture (69). Najveći nedostatak isticanja strukturalnog OA je to što trenutno ne postoji mogućnost određivanja kada će prijeći u fazu kliničkog OA (10). Za korištenje bilo kakvih

intervencija u bolesnika s nesimptomatskim OA, te intervencije bi morale imati nizak rizik i dokazanu učinkovitost kako bi bile etički prihvatljive. Kod neadekvatne korelacije simptoma i struktura zgloba, klinička korist liječenja strukturalnog OA ne može se jamčiti (70). To je razlog zbog kojeg istraživanja koja pokušavaju otkriti najraniju fazu OA, u kojoj je moguće modificirati proces strukturalnih oštećenja, moraju uzeti simptomatologiju u obzir (71).

Tijekom vremena ispitan je veliki broj biomarkera kojim se procjenjuje postojanje strukturalnog osteoartritisa. Ta su istraživanja potaknuta napredovanjem tehnologije, teorijom po kojoj je OA bolest cijelog zgloba te potrebom za prepoznavanjem najranije faza bolesti što će olakšati odabir pacijenata za klinička istraživanja i olakšati mjerenje učinkovitosti liječenja (10, 68).

3.1.3.1. Radiološka dijagnostika

Tradicionalna slikovna dijagnostika OA vezana je uz nativnu RTG dijagnostiku, a značajke OA na koje se najčešće usmjeravaju kliničari su: sužavanje zglobnih prostora, formiranje osteofita te razvoj subhondralne skleroze i cista. Najčešća metoda za radiografsku određivanje je Kellgren-Lawrenceova (K / L) radiografska ljestvica ocjenjivanja i atlas koji se koristi već više od četiri desetljeća. Taj zajednički sustav bodovanja ocjenjuje OA u pet razina od 0 do 4, definirajući OA kroz prisustvo određenih osteofita (stadij≥2), te viši stadiji pretpostavljenom uzastopnom pojavom suženja zglobova, skleroze, ciste i deformiteta (72). Sljedeći, najčešće korišten sistem procjene stadija OA definiralo je Međunarodno društvo za istraživanje OA-a (engl. *Osteoarthritis Research Society International*) (73).

Istraživanja su pokazala da je izolirano mjerenje širine zglobnih prostora osjetljiviji i pouzdaniji sistem za određivanje stadija OA od prethodno navedenih (74, 75). Mjerenje širine zglobnih prostora je jedini sistem prihvatljiv Europskoj agenciji za lijekove (engl. European

Medicines Agency) i Američkoj upravi za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration) tijekom dokazivanja djelotvornosti terapija koje modificiraju bolest (76), iako ima dosta nedostataka. Nedostatci se ogledaju u nedovoljnoj osjetljivosti, nemogućnosti detektiranja lokalizacije oštećenja hrskavice (77, 78), tako da je nepovoljan za procjenu i detekciju ranog OA. Mjerenju zglobne širine, osim nedostatka osjetljivosti, nedostaje i specifičnosti; npr. kod zgloba koljena širina je određena debljinom hrskavice i stanjem meniskusa, koji može biti oštećen ili ekstrudiran iz zglobnog prostora (79). Standardizacija prilikom procesa snimanja je iznimno bitna jer na zglobnu širinu iznimno utječe pozicija zgloba (80). Kada se koristi mjerenje širine zglobova kao mjera ishoda u istraživanjima, obzirom da je OA bolest koja ima sporu progresiju, potrebno je analizirati veće kohortne skupine uz dulje trajanje praćenja pacijenata (81), koje dakako treba uravnotežiti s rizikom odustajanja pacijenata od istraživanja.

Usprkos svim navedenim ograničenjima, vezanim i za kliničke i istraživačke aspekte korištenja, nativna RTG dijagnostika je jeftina i lako dostupna metoda te i dalje ima važnu ulogu u kliničkom i znanstvenom radu (80, 81). MRI ima mnoge prednosti nad nativnom RTG dijagnostikom, omogućava procjenu zglobnih struktura u tri dimenzije pri visokoj rezoloci ji (82). Sukladno tome, MRI je izrazito osjetljiviji u otkrivanju ranih strukturalnih promjena, a mjerenja koja se vrše uz pomoć MRI znatno nadmašuju mogućnosti mjerenja nativnom RTG dijagnostikom (77, 82). Preporuka Međunarodnog društva za istraživanje OA-a je za procjenu morfologije hrskavice koristiti MRI (71).

Analizama morfologije hrskavice u kratkotrajnim razmacima može se pouzdano predvidjeti tijek progresije oštećenja hrskavice (83). Nedostatak morfološke analize i mjerenja je što ne mogu uzeti u obzir funkcionalnu adaptaciju subhondralne kosti (83) i edem hrskavice zgloba u ranim fazama nastanka OA (84). Fiziološki MRI omogućuje otkrivanje najranijih promjena, koje nastaju tijekom razvoja OA, procjenjujući biokemijski sastav tkiva (82). Protokoli koji se

koriste za ispitivanje sadržaja glikozaminoglikana uključuju MRI pojačanu gadolinijem za hrskavicu, kemijski saturacijski transfer i analizu natrija. Vrijednosti dobivene s MRI pojačanom gadolinijem za hrskavicu dobro koreliraju s histološkim stupnjem razvijenosti OA (85), daju mogućnost uočavanja promjena već nakon 10 tjedana od određene intervencije (86), što omogućuje potencijalno korištenje MRI pojačane gadolinijem kao mjere ishoda. Nedostatak MRI pojačane gadolinijem je dugo trajanje skeniranja i potreba za intravenskom primjenom nefrotoksičnog kontrasta (87).

Nove spoznaje koje su omogućile prepoznavanje OA kao bolesti cijelog zgloba, dovele su do potrebe radiološkog snimanja svih zglobnih komponenti. Prediktivna vrijednost mjerenja hrskavice za procjenu progresije OA povećava se ako se uzmu u obzir i ostale abnormalnosti zglobnih komponenti, poput ozljeda subhondralne kosti, status meniskusa i sinovitis (88). Razvijeni su sustavi bodovanja za OA zgloba kuka, koljena i zglobova šake, koji su pouzdani i imaju široku mogućnost primjene u kliničkim istraživanjima (89). Ultrasonografija pokazuje sve veći potencijal u istraživanjima OA kroz svoju mogućnost procjene sinovije u zglobovima šake i koljena (90). CT se ne koristi često za dijagnostiku ranog OA, ali se sve više koristi za procjenu mišićno-koštanog sustava (91).

3.1.3.2. Biokemijski markeri

Pokretačke molekule, poput citokina i enzima te vanstanične sastavnice matriksa, poput prekursora ili degradacijskih produkata kolagena i proteoglikana imaju potencijal kao biokemijski markeri. Njihove koncentracije su povezane s metabolizmom tkiva i mogu biti mjerene u krvi, urinu i sinovijalnoj tekućini. Danas su u ponudi mnogi biokemijski markeri, ali nijedan nije dovoljno dobro validiran da bi se koristio u kliničkoj praksi. Telopeptida C-kraja od kolagena tipa II (engl. *C-terminal telopeptide of collagen type II (CTX-II)*) i

oligomerni protein matriksa hrskavice su markeri tkivne degradacije koji su najviše istraženi (92).

Cilj korištenja dijagnostičkih biomarkera je prepoznati pacijente s patološkim promjenama. Koncentracija CTX-II u urinu i oligomernog proteina matriksa hrskavice u serumu viši su u pacijenata s OA nego u zdravoj kontrolnoj skupini (93, 94). Međutim, osjetljivost i specifičnost za biokemijske markere dosta su niske te ujedno i lošije u usporedbi s radiografskim metodama procjene (95). Kada mjerimo razinu biokemijskih markera na sistemnoj razini, iznimno se ograničava i smanjuje prediktivna vrijednost pretrage, osim ako je bolest, što je rijetko, jasno ograničena na samo jedan zglob zbog kojeg se radi testiranje (93).

Pretragom sinovijalne tekućine može se eliminirati navedeno ograničenje, ali punkcija zgloba nije toliko prihvatljiva pacijentima, a neprimjenjiva je kod analize zglobova bez izljeva (96). Trenutno jedini potencijalni biomarker specifičan za zglob je deamidirani oligomerni protein matriksa hrskavice, za čije stavljanje u kliničku upotrebu su potrebna daljnja istraživanja (96). Potencijalna prognostička vrijednost biokemijskih markera za OA iznimno je velika, te bi mogla pomoći u prepoznavanju pacijenata koji bi mogli imati koristi od liječenja (97). Koncentracije CTX-II u urinu i oligomernog proteina matriksa hrskavice u serumu imaju dobru prediktivnu vrijednost na incidenciju i progresiju radiografski dokazanih i praćenih OA kuka i koljena (97-99). Prediktivna vrijednost koncentracije CTX-II u urinu je veća nego prediktivna vrijednost mjerenja širine zglobova, ali niža nego prediktivna vrijednost mjerenja pomoću magnetne rezonancije (95). Najveću prognostičku vrijednost za progresiju osteoartritisa ima kombinacija koncentracije CTX-II u urinu sa mjerenjima pomoću magnetne rezonancije (95).

Biokemijski markeri imaju vrlo ograničenu mogućnost predviđanja razvoja simptoma uzrokovanih OA (98). Nadalje, tumačenje samih rezultata mjerenja koncentracija

biokemijskih markera je ograničeno obzirom na nepotpuno razumjevanje biološke aktivnosti biokemijskih markera (100). Koncentracija CTX-II u urinu u određenim okolnostima može biti povišena i zbog metaboličke aktivnosti kostiju, a ne hrskavice (100). Daljnja validacija mjerenja je nužna budući se biokemijski markeri često koriste kao mjere ishoda u kliničkim istraživanjima procjene učinkovitosti određenih vrsta liječenja OA (101).

U budućnosti će vjerojatno postojati široki spektar biokemijskih markera i testova za procjenu OA, koji će zajedno s fenotipizacijom bolesti poslužiti za određivanje odgovarajuće terapije, što je cilj personalizirane, odnosno precizne medicine (97, 99, 101). Vrijednost biokemijskih markera je veća ako se koriste u kombinaciji s radiološkom dijagnostikom i s genotipizacijskim testiranjima (97, 100). Tehnike uzimanja uzoraka i ovisnost koncentracije biomarkera o prehrani, fizičkoj aktivnosti i metabolizmu cijelog organizma prepreke su koje trenutno čine kliničku primjenu mjerenja biokemijskih markera nedovoljno korisnom (93).

3.1.3. Liječenje osteoartritisa

Iskorak u razumjevanju patogeneze bolesti i napredak u istraživanjima kemijskih biomarkera su povećali mogućnost izdvajanja pacijenata s najvećim rizikom za razvoj bolesti, dijagnosticiranja ranog OA i mjerenje uspješnosti liječenja u kratkim vremenskim razdobljima (18, 68, 92). Sukladno tome, predložene su mnoge nove strategije liječenja OA koje su ispitane u kliničkim istraživanjima. Ni jednu od predloženih strategija liječenja nisu za sada potvrdila regulatorna tijela koja zahtjevaju da liječenje dovede do modifikacije struktura unutar zgloba, te do poboljšanja simptoma uzrokovanih OA (71).

3.1.3.1. Promjena životnog stila

Mnogi etiološki čimbenici za OA vezani su uz životni stil i promjene životnog stila pacijenta. Smanjenje tjelesne mase u pretilih pacijenata smanjuje rizik razvoja simptomatskog OA (102), i smanjuje intezitet simptoma dokazanog OA (103). Smanjenjem težine ne dolazi do strukturalnih promjena koje se mogu prikazati RTG-om, iako je napredak vidljiv prilikom snimanja morfološkim i fiziološkim MRI tehnikama (104), a istraživanje u kojem se rađena mjerenja koncentracija određenih biokemijskih markera (105) osim što je dokazalo da izraziti gubitak tjelesne mase dovodi do smanjenja bolova, poboljšanja funkcije i smanjenja razine upale, je neizravno sugeriralo na mogućnost strukturalnih promjena hrskavice uzrokovanih gubitkom tjelesne mase. Učinkovitost tjelesne aktivnosti i jačanja mišića na progresiju OA dokazana je u velikom broju kliničkih istraživanja, iako su potrebna daljnja objašnjenja učinka vježbanja na OA (106). Pristup liječenju kroz kombiniranje povećanja snage, fleksibilnosti i aerobnog kapaciteta bi trebao biti najučinkovitiji oblik liječenja OA donjih ekstremiteta (106).

3.1.3.2. Kirurško liječenje

Određeni etiološki čimbenici nužno vode kirurškom zbrinjavanju OA. Napredovanje sekundarnog OA uzrokovanog displazijom kuka uspješno se usporava operativnim zahvatom u kojem se promjeni orijentacija acetabuluma (107). Navedenim zahvatom dolazi do dugoročnih poboljšanja simptoma te do povećanja preživljenja kuka za 80% unutar 10 godina (107). Artroskopska kirurgija kuka, kojom se preoblikuje proksimalni dio natkoljnične kosti s ciljem prevencije femoroacetabularnog sraza, dovodi do simptomatskog poboljšanja u razdoblju duljem od pet godina i postoji mogućnost modificiranja dugoročnih čimbenika rizika za razvoj OA, ali za sada su dokazi o tome ograničeni na male kohortne studije (108).

Položaj mehaničke osi koljena je prediktivni faktor za razvoj OA u odjeljku koljena koji

prilikom vertikalizacije ima najveće opterećenje. Stoga, smanjivanje opterećenja tog odjeljka ima terapijski potencijal. Istraživanje privremene kirurške distrakcije zgloba koljena je dokazalo da dolazi do smanjenja simptoma i do strukturalnog poboljšanja hrskavice u završnom stadiju KOA (109). To je izravan pokazatelj da je regeneracijski potencijal hrskavice očuvan i u završnim stadijima KOA (109). Periartikularne osteotomije kojima se ispravlja položaj mehaničke osi koljena obuhvaćene su prospektivnim istraživanjima koja su dokazala simptomatska poboljšanja u vremenskom razdoblju duljem od 3 godine (110).

Zaključno, dokazi o učinkovitosti nabrojenih vrsta kirurškog liječenja su ograničeni. Potrebno je provesti randomizirana klinička istraživanja s dugim vremenskim razdobljem praćenja pacijenata kako bi se zaključilo mogu li navedeni kirurški zahvati spriječiti kliničku i strukturalnu progresiju OA (111).

Postoje različite kirurške strategije kojima je cilj oporavak lokaliziranih ozljeda hrskavice (112). Određenim tehnikama se transplantira autologna hrskavica, dok druge tehnike pokušavaju stimulirati regeneraciju hrskavice. Pojmovi mozaik-plastike i osteohondralnih presadaka opisuju postupke u kojima se čepovi autologne hrskavice i podležeće subhondralne kosti transplantiraju sa zdravih, nenosivih dijelova zgloba na oštećena područja. Ti su postuci tehnički zahtjevni i ovisne o dostupnosti zdrave hrskavice. Tehnikom mikrofraktura nastoji se potaknuti stvaranje nove hrskavice na mjestima žarišnih defekata pune debljine (113). Prilikom operativnog zahvata probije se subhondralna kost čime se omogući otpuštanje osteoprogenitorskih stanica (114). Iako se navedene osteoprogenitorske stanice diferenciraju češće u mehanički kvalitativno lošiju vezivnu hrskavicu, nego u hijalinu hrskavicu, ta tehnika stimulacije regeneracije hrskavice se često koristi obzirom na svoju nisku cijenu i tehničku nezahtjevnost izvođenja (112).

Budući sve prethodno navedene tehnike imaju očigledne nedostatke, stručnjaci koji se bave tkivnim inženjerstvom omogućili su razvoj naprednijih tehnika regeneracije hrskavice.

Autologna implantacija hondrocita je tehnika koja se razvija zadnjih 40-tak godina, a inicijalno je osmišljena na način da se artroskopski prikupe hondrociti koji se kultiviraju prije implantacije na mjesto hrskavičnog defekta (115). Inicijalna tehnika je modificirana u više navrata, ali je trenutno nejasno jesu li bolji klinički ishodi u usporedbi s jednostavnijim tehnikama, poput tehnike mikrofraktura (116).

Najnoviji iskoraci u tehnici regeneracije uključuju korištenje drugih izvora stanica za kultivaciju, korištenje mezenhimalnih i embionalnih matičnih stanica, korištenje čimbenika rasta i implementacija stanica u trodimenzionalne matrice koje služe kao podrška rastu, diferencijaciji i zadržavanju hondrogenog fenotipa (112, 117). Malo je dokaza da prethodno navedene tehnike utječu na tijek razvoja OA. Nije očekivano da će doći do oporavka hrskavice ako biološki i mehanički parametri zgloba zahvaćenog OA ostanu nepogodni (118).

3.1.3.3. Farmakološka terapija

Mnogi bolesnici koji imaju OA nemaju čimbenike rizika na koje je moguće utjecati. Nadalje, nije poznato koliko bi korekcija čimbenika rizika utjecala na promjenu katabolizma tkiva. Farmakološki agensi, osobito paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) već imaju ključnu ulogu u kontroli simptoma, a također je veliki broj spojeva predmet istraživanja u cilju pronalaska agensa koji će modificirati samu bolest (111, 119).

U *in vitro* istraživanjima je dokazano protuupalno i antikataboličko djelovanje hondroitina i glukozamina, a njihovo možebitno djelovanje na smanjenje simptoma i usporavanje strukturalne progresije OA je predmet mnogih kliničkih istraživanja (120). Rezultati tih istraživanja su raznoliki, izgledno zbog razlika u ustroju studija i populacijama pacijenata, pristranosti istraživača ili zbog korištenja različitih sastatojaka i koncentracija agensa (121). Objavljeno je više pozitivnih ishoda učinkovitosti za glukozamin sulfat, nego za glukozamin

hidroklorid. Trenutno ne postoji objašnjenje za te rezultate, obzirom na to da se jedino glukozamin smatra djelatnom tvari (122). Zaključno, objavljena istraživanja ne ukazuju na to da korištenje hondroitina i glukozamina dovodi do klinički značajnih rezultata (123), te oni nisu službeno preporučeni u smjernicama međunarodnih tijela (2, 123, 124).

Hijaluronska kiselina je glikozaminoglikan koji se pronalazi u sinovijalnoj tekućini i djeluje kao lubrikant, a koncentracije su mu niže u zglobovima s razvijenim OA (55). Hijaluronska kiselina, koja se koristi kao viskosuplement i administrira intraartikularno, ima vrlo raširenu primjenu, ali i dalje su unutar istraživačke zajednice otvorene rasprave o njenoj sigurnosti i učinkovitosti (125, 126). Iako se određene skupine autora zalažu za razmatranje uvrštavanja hijaluronske kiseline kao preporuke za liječenje OA (125), provedene meta-analize su došle do zaključka da ne postoji dokazana klinički značajna korist od korištenja hijaluronske kiseline, te da također ne postoje dokazi o strukturalnoj regeneraciji (126).

Lubricin je glikoprotein koji ima sinergističko djelovanje s hijaluronskom kiselinom (127), a svojstvo podmazivanja mu je niže nego normalno u podskupinama pacijenata koji imaju OA (57). Viskosuplementi osiguravaju normalnu razinu podmazivanja zglobova i potencijalno su hondroprotektivni, u čemu se ogleda njihov terapijski potencijal (57, 128).

Jedna od mogućih strategija liječenja OA je farmakološko djelovanje na degradirajuće enzime. Doksiciklin je snažan inhibitor metaloproteinaza matriksa. U randomiziranom kliničkom istraživanju (129) je opisana mala korist od korištenja doksiciklina u odnosu na kontrolnu placebo skupinu kad se kao ishod uzme mjerenje širine zglobova. Za ishode boli i funkcije nije bilo značajne kliničke koristi. Izgledno je da su male razine koristi od liječenja OA doksiciklinom prevladane sistemnim nuspojavama samog lijeka (129). Ostali inhibitori metaloproteinaza matriksa nisu pokazali korist niti na razini strukturalnih promjena niti u vidu smanjivanja simptoma, a česte su bile nuspojave mišićno-koštane toksičnosti (130).

Bifosfonati su korišteni za liječenje OA jer se pokušalo preokrenuti proces strukturalnih

promjena subhondralne kosti računajući na inhibiciju djelovanja osteoklasta (131). Provedena su randomizirana kontrolirana istraživanja koja su istraživala učinak rizendronata na KOA. Koncentracije CTX-II u urinu su bile niže u skupini pacijenata koja je koristila rizendronat nego u placebo skupini, ali nije bilo razlika u širini zglobova između skupina (132, 133). Iako je poboljšanje simptoma zabilježeno unutar jedne kohorte (133), nije potvrđeno u većoj međunarodnoj studiji (132). U drugoj studiji u kojoj su istraživači koristili zolendronatnu kiselinu, dokazano je da jedna doza nakon 6 mjeseci smanjuje razinu boli i veličinu lezija subhondralne kosti (134).

U farmakološkim istraživanjima stroncij relanata je dokazano da *in vitro,* osim što ima inhibicijsku ulogu na osteoklaste i što stimulira osteoblaste, povećava i produkciju hondrocitnog matriksa (135). Nadalje, u randomiziranoj kontrolnoj studiji je dokazano da trogodišnja terapija sa stroncij relanatom usporava radiografski mjereno sužavanje zglobnih prostora više nego placebo, a pacijenti su također imali i umjereno poboljšanje simptoma te također smanjenje koncentracije CTX-II u mokraći (136). Usprkos ograničenom broju studija, rezultati upućuju na pozitivne učinke stroncij relanata na pacijente s OA. Pozitivni učinci se ogledaju kroz promjene u funkcionalnom kapacitetu i kroz smanjenje progresije degradacije zglobova, a za navedene učinke postoje dokazi umjerene kvalitete (137).

Nekolicina predloženih terapijskih sredstava djeluje na upalnu komponentu OA. Intraartikularne kortikosteroidene injekcije se učestalo koriste, ali imaju jedino učinak smanjenja simptoma, bez djelovanja na progresiju strukturalnih promjena (138, 139). Također se rade istraživanja vezana uz djelovanje metotreksata na OA (140). Nadalje, hipoteza da bi se djelovanjem na komponente upalne kaskade moglo postići terapijske učinke u OA, kao što je to slučaj kod reumatoidnog artritisa, do sada nije potvrđena (141).

Biološka terapija i njeni efekti i sigurnost u liječenju OA čest su fokus znanstvenih istraživanja. Anakinra je rekombinantni antagonist receptora interleukina 1 čija je

učinkovitosti i sigurnost istraživana u randomiziranoj kliničkoj studiji gdje je pokazano poboljšanje simptoma unutar skupine koja je primila intraartikularno 50 mg anakinre u odnosu na kontrolnu placebo skupinu, ali učinak je prestao nakon 4 dana od primjene; iako je podnošljivost anankire bila prihvatljiva, nije se dokazalo statistički značajno poboljšanje nakon 4 tjedna (142). Monoklonalno protutijelo usmjereno protiv receptora interleukina 1 AMG 108, koje je primijenjeno intravenski i subkutano, nije pokazalo statistički značajno poboljšanje u razini boli u pacijenata s KOA (143). Čimbenik nekroze tumora-alfa (TNF-α) sudjeluje u procesu degeneracije hrskavičnog matriksa, te potencijalni cilj terapijskih strategija za liječenje osteoartritisa (144). Adalimumab je monoklonalno protutijelo usmjereno na TNF-α i koje smanjuje progresiju razvoja bolesti u reumatoidnom i psorijatičnom artritisu. U istraživanjima u kojim se koristio kao potencijalno sredstvo usporavanja strukturalnih oštećenja zglobova šake nije dokazano statistički značajno postizanje efekta na progresiju bolesti (145), dok je istraživanje koje je provedeno na pacijentima s KOA pokazalo kako je skupina koja je koristila adalimumab imala statistički značajan i obećavajući učinak (146). Razmatrajući neželjene učinke biološke terapije i načine primjene, dolazi se do zaključka da je opravdano koristiti sistemnu primjenu samo u onim slučajevima u kojima je zahvaćena nekolicina zglobova, kao kod OA šake, dok bi u slučajevima kad se liječi OA većih zglobova trebalo koristiti intraartikularne injekcije bioloških agenasa u kombinaciji sa sporootpuštajućim nosačima djelatne tvari (147).

Rekombinantni morfogenski protein kosti (engl. *bone morphogenetic protein;* BMP) i čimbenik rasta fibroblasta pokazali su svojstva promotora regeneracije hrskavice u *in vitro* istraživanjima, te su stoga razmatrani i istraživani kao čimbenici koji modificiraju bolest (148). Provedeno je kliničko istraživanje u kojem se procjenila učinkovitost i sigurnost intraartikularne primjene sprifermina, čimbenika rasta fibroblasta 18, u liječenju KOA, a rezultati nisu bili statistički značajni gledajući gubitak hrskavice u medijalnom odjeljku

koljena, dok je opažena strukturalna modifikacija lateralnog odjeljka koljena nakon godinu dana od primjene (149).

Mezenhimalne multipotentne matične stanice su pronađene i u zdravoj i u bolešću zahvaćennoj hrskavici, a njihova uloga i podrijetlo nije još razjašnjeno (150, 151). Kartogenin je jedna od malih molekula koje promoviraju diferencijaciju hondrocita i regeneraciju hrskavice na animalnom modelu; istraživanja kartogenina i slična istraživanja otvaraju nova područja kontrole hondrogeneze što bi moglo rezultirati razvojem terapije OA matičnim stanicama (151).

3.1.3.4. Proliferativna injekcijska terapija

Proliferativna injekcijska terapija (proloterapija), poznata kao regeneracijska terapija, je komplementarna terapija za bolna mišićno-koštana stanja (152). Uključuje injekcije minimalnog volumena otopine sa sklerozirajućim ili iritirajućim svojstvima u vezivno tkivo između ligamenta ili tetive i kosti, ili u zglobni prostor, a taj se postupak može ponavljati više puta (153, 154). Proloterapijski mehanizam djelovanja uključuje povećanje razine čimbenika rasta ili njihove učinkovitosti (155), što pokreće privremeni upalni odgovor; na taj način terapija dovodi do regenerativnih procesa u stanicama (156). Više istraživanja ispitalo je učinkovitost proloterapije za različite mišićno-koštane poremećaje (157) uključujući kroničnu bol donjeg dijela leđa (156, 158), bol u sakroilijakalnom području (158), refraktorne tendinopatije (159) i OA (160, 161). Proloterapija je posebno istaknuta kao moguće korisna intervencija u liječenju OA (162-165), međutim, zaključeno je da su potrebne dodatne studije za konačne zaključke o njezinoj učinkovitosti i sigurnosti (11).

3.3. Osnovni skup ishoda

Osnovni skup ishoda (engl. *core outcome set*; COS) je minimalni skup domena ishoda koji treba mjeriti i objaviti u kliničkim istraživanjima s pacijentima koji pate od određenog stanja. Korištenjem COS-a ispitivanja se mogu lako uspoređivati i njihovi rezultati mogu se uključiti u meta-analize (166). Godine 1997. Inicijativa za mjere ishoda u reumatologiji (engl. *Outcome Measures in Rheumatology*; OMERACT) objavila je preporuke za COS u kliničkim ispitivanjima treće faze kliničkih pokusa za OA koljena, kuka i ruku. COS za OA uključivao je bol, fizičku funkciju, globalnu procjenu pacijenta i radiološku dijagnostiku zglobova za studije u trajanju od jedne godine ili dulje (167).

Nedavne analize pokazale su da iako je COS definiran i u upotrebi, da se i dalje koriste različite druge mjere ishoda, što doprinosi heterogenosti ispitivanja koja se ne mogu usporediti i čiji se rezultati ne mogu udruživati (168). Analiza tablica sažetih rezultata (engl. *summary of findings table*) iz Cochraneovih sustavnih pregleda o intervencijama za kronična bolna mišićno-koštana stanja pokazala je da je od 57 analiziranih tablica 56 tablica uključilo bol kao ishod. Njih 56 pokazalo je intenzitet boli kao mjeru ishoda boli, koja je procijenjena s čak 20 različitih instrumenata. Vizualna analogna ljestvica (engl. *visual analogue scale*; VAS) bila je najčešće korišteni instrument (45%). Bol je mjerena i kao kontinuirani i kao dihotomni ishod. Utjecaj i učestalost boli također su uključeni u te tablice. Neke tablice nisu navele koja se mjera ishoda za bol koristila u tim istraživanjima (168). Ta analiza ukazala je na potrebu definiranja preporuka za određivanje mjera ishoda koje bi se trebale koristiti zajedno s COS-om (168, 169).

U 2015. godini OMERACT-ova Radna skupina za OA šake objavila je skup osnovnih domena ishoda. Obuhvaćeno je osam glavnih domena ishoda (sa šest poddomena): bol, tjelesna funkcija, globalna procjena pacijenta, aktivnost zglobova (bolni zglobovi i meko-otečeni zglobovi), snaga šake, kvaliteta života povezana sa zdravljem, strukturna oštećenja

(deformacija, radiološko oštećenje, estetsko oštećenje i oštećenja kostiju) i pokretljivost šake (170).

Osim COS-a, također je važno da klinička istraživanja imaju odgovarajuće trajanje i veličinu uzorka. U nedavnom Cochraneovom sustavnom pregledu o OA-u, predloženo je da se za uključivanje u kvalitetne sustavne preglede razmatraju samo istraživanja u trajanju od najmanje 4 tjedna i s najmanje 50 sudionika po skupini (171).

3.4. Pristranost zbog selektivnog izvještavanja

Selektivno izvještavanje odnosi se na praksu objavljivanja znanstvenih rezultata u kojoj autori istraživanja preferiraju objavljivanje zanimljivih ili pozitivnih rezultata istraživanja, a zanemaruju manje zanimljive rezultate i one rezultate koji ne potvrđuju njihovu hipotezu. Selektivno izvještavanje također može uključivati praksu objavljivanja samo određenih vremenskih točaka unutar rezultata istraživanja koje se smatraju povoljnijima. Nažalost, u mnogim kliničkim istraživanjima se pojavljuje pristranost zbog selektivnog izvještavanja (172, 173). Vrsta pristranosti zbog selektivnog izvještavanja koja se naziva pristranost izvještavanja ishoda (engl. *Outcome Reporting Bias*; ORB) pojavljuje se kada se neki ishodi koji su planirani u protokolu istraživanja naknadno ne objavljuju ili se djelomično objavljuju na temelju procjene njihove važnosti ili privlačnosti (174).

Nedavno objavljen sustavni pregledni članak analizirao je metodološka istraživanja koja su procijenila pristranost u objavljivanju i ORB u randomiziranim kontroliranim istraživanjima (173), te su otkrili da su samo dva empirijska istraživanja analizirala različite vrste odstupanja koja nastaju između protokola i znansvenih radova koji su objavljeni na temelju tih protokola. Čak 40-62% analiziranih istraživanja imalo je velika odstupanja između primarnih ishoda koji su navedeni u registriranim protokolima i primarnih ishoda objavljenih radova. Trećina

primarnih ishoda definiranih u protokolu istraživanja je izostavljena iz kasnije objavljenog rada, a petina istraživanja je objavila primarne ishode koji nisu bili navedeni u protokolu. Nepotpuno izvještavanje češće je zabilježeno za štetne ishode (173). Ovaj sustavni pregled ukazao je na nedovoljan broj studija koje su analizirale ORB.

4. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

1. Sustavni pregled o proloterapiji za OA: cilj ovog sustavnog pregleda literature je analizirati randomizirana kontrolirana istraživanja (engl. *randomized controlled trial*; RCT) o učinkovitosti i sigurnosti proloterapije u liječenju OA kod odraslih kako bi se pokazalo da heterogenost korištenja mjera ishoda i klinička heterogenost dovode do neusporedivih dokaza i neinformativnih sinteza dokaza.

2. Presječno istraživanje o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o OA: cilj ove presječne studije bio je analizirati ishode, mjere ishoda, trajanje i veličinu RCT-ova koja su istraživala intervencije za liječenje OA.

3. Presječno istraživanje o opsegu ORB u kliničkim pokusima o osteoartritisu: primarni cilj ove presječne studije bio je analizirati učestalost i vrstu nedosljednosti u ishodima, mjerama ishoda i trenutcima ishoda između registriranih protokola i objavljenih znanstvenih radova (RCT-ova) u području OA. Sekundarni cilj bio je analizirati povezanost između načina financiranja istraživanja, vrsta intervencije i ORB-a u tim RCT-ovima.

5. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Većina kliničkih pokusa (>50%) o učincima konzervativnih intervencija na OA ne koristi sve kliničke ishode koje preporučuje OMERACT što onemogućava direktnu usporedbu terapija i otežava procjenu njihova učinka.
2. Većina kliničkih pokusa (>50%) o učincima konzervativnih intervencija na OA ima veličinu uzorka koja je manja od optimalne (<50 ispitanika po skupini) što dovodi u pitanje valjanost zaključaka tih studija.
3. Većina kliničkih pokusa (>50%) o učincima konzervativnih intervencija na OA ima razdoblje praćenja koje je kraće od optimalnog (< 4 tjedna), što dovodi u pitanje procjene o učinkovitosti i sigurnosti lijeka.
4. Nezanemariv dio (>20%) o učincima konzervativnih intervencija na OA još uvijek ne navodi registraciju u registru kliničkih pokusa što dovodi u pitanje vjerodostojnost plana analize i otvara mogućnost za ORB.
5. Za one studije za koje se ORB može pratiti (registrirane u registrima kliničkih pokusa) većina studija (>50%) ima ORB, odnosno razlike između domena ishoda prijavljenih u registriranom protokolu kliničkih pokusa i domena ishoda opisanih u objavljenom znanstvenom radu što dovodi u pitanje validnost njihovih učinaka.

Za sustavni pregled nisu potrebne hipoteze nego samo ciljevi, koji su navedeni.

6. METODE

6.1. Ustroj istraživanja

U okviru disertacije provedena su tri dijela istraživanja:

1. Sustavni pregled literature o učinkovitosti i sigurnosti proloterapije u liječenju OA.
2. Primarno retrospektivno presječno metodološko istraživanje o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o OA.
3. Primarno retrospektivno presječno metodološko istraživanje o opsegu ORB u kliničkim pokusima o OA

6.2. Ishod istraživanja

Ishodi istraživanja su:

- Opseg korištenja COS-a u RCT-ovima o nekirurškim metodama liječenja OA.
- Broj ispitanika u RCT-ovima u OA.
- Duljina praćenja ispitanika u RCT-ovima o OA.
- Broj RCT-ova o OA koji su objavljeni kao znanstveni rad, a ne navode registraciju kliničkog pokusa.
- Opseg ORB-a u RCT-ovima o OA.
- Izvor financiranja u RCT-ovima o OA.
- Mjere ishoda u kliničkim pokusima o proloterapiji za OA.
- Veličina efekta za djelotvornost i sigurnost proloterapije za OA.

6.3. Etička načela

Za provedbu sustavnog pregleda, kao niti za provedbu presječnih studija, nije potrebno etičko odobrenje budući uključuje analizu već objavljene literature.

6.4. Postupci

6.4.1 Prvo istraživanje - sustavni pregled o djelotvornosti i sigurnosti proloterapije u liječenju osteoartritisa

U prvom istraživanju napravljen je sustavni pregled o djelotvornosti i sigurnosti proloterapije u liječenju osteoartritisa. Protokol istraživanja je registriran u međunarodnom registru za prospektivnu registraciju protokola sustavnih pregleda – PROSPERO (engl. *International Prospective Register of Systematic Reviews*; broj registracije: CRD42016035258).

Sveobuhvatnom strategijom pretraživanja pretražene su 3 elektroničke pismohrane: Embase i MEDLINE preko OVID sučelja te Cochraneov Centralni registar kontroliranih istraživanja (CENTRAL) preko sučelja Cochraneove knjižnice. Strategija pretraživanja najprije je osmišljena za pismohranu MEDLINE (Prilog 1), a zatim prilagođena i za ostale elektronične pismohrane. Upotrijebljen je SIGN filter za pretraživanje RCT-ova. Sve su elektronične pismohrane pretraživane od najranijeg datuma do veljače 2016. godine, a uključene su studije na svim jezicima. Naknadno je također pretražena i citirana literatura svih uključenih istraživanja. Bibliografski zapisi dobiveni pretraživanjem prebačeni su u knjižnicu računalnog programa EndNote (EndNote X5, Thomson Reuters, New York, NY, SAD).

Kriteriji uključenja u istraživanje su bili RCT-ovi i kvazi-randomizirani kontrolirani pokusi koji su analizirali proloterapiju kao farmakološku intervenciju za liječenje OA. Uključeni su odrasli ispitanici (starosti ≥ 18 godina) oba spola s primarnim OA bilo kojeg zgloba a koji je klinički ili radiološki potvrđen. Isključena su istraživanja koja su uključivala sudionike s upalnim artritisom, primjerice reumatoidni artritis te pacijente sa artroskopskom operacijom nejasno definiranog datuma u anamnezi.

Naslovi i sažetci pronađeni pretraživanjem elektroničkih pismohrana neovisno su, a prema kriterijima uključenja i isključenja, pregledala dva istraživača. Cjeloviti tekstovi znanstvenih radovi svih potencijalno prihvatljivih studija pronađeni su i analizirani neovisno od strane dva istraživača. Postojeća neslaganja o uključenju istraživanja riješena su raspravom istraživača.

Podatke su izvadila dva neovisna istraživača koristeći ekstrakcijski obrazac koji je pripremljen u Microsoft Excel programu (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD). Obrazac je prvotno testiran na članovima istraživačkog tima. Razlike u ekstrakciji podataka između dvoje koautora razriješene su raspravom ili po potrebi uz pomoć trećeg koautora. Podatci koji su izdvojeni iz uključenih istraživanja su: bibliografski podatci (autor, godina izdavanja, jezik na

kojemu je istraživanje objavljeno), broj uključenih ispitanika, zahvaćeni zglob, vrsta intervencije i komparatora, put primjene terapije, ishodi povezani s korištenjem analgetika te svi ishodi povezani s učinkovitosti i sigurnosti korištene terapije.

Glavni ishodi učinkovitosti za OA koljena bili su bol, tjelesna funkcija, radiografske promjene (minimalna širina zglobova i medijan širine zglobova) i kvaliteta života. Ako je pronađeno više ishoda za bol, definirana je sljedeća hijerarhija ishoda: ukupna bol, bol pri hodanju, Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) podljestvica za bol, bol pri aktivnostima koje nisu hodanje, WOMAC globalna ljestvica, globalni Lequesneov indeks za osteoartritis, druge algofunkcionalne ljestvice, globalna procjena pacijenta i globalna procjena liječnika. Za procjenu fizičke funkcije je planirana sljedeća hijerarhija mogućih ishoda: globalna razina nesposobnosti, nesposobnost pri hodanju, WOMAC-ova podljestvica nesposobnosti, kombinacija ljestvica nesposobnosti koji nisu WOMAC, nesposobnosti osim onih pri hodanju, WOMAC globalna ljestvica, Lequesneov globalni indeks za osteoartritis ili druge algofunkcionalne ljestvice. Za OA drugih zglobova traženi su usporedivi ishodi učinkovitosti.

Glavni sigurnosni ishodi bili su ozbiljni kratkoročni i dugoročni štetni učinci, bilo koji štetni događaji, ukupan broj odustajanja ispitanika od sudjelovanja u istraživanju i broj odustajanja ispitanika zbog nuspojava.

Dva neovisna istraživača su procijenila rizik od sustavne pogreške u svakom uključenom istraživanju koristeći Cochraneov alat za procjenu rizika od pristranosti (engl. *Risk of Bias Tool*).

Budući da je postojala značajna heterogenost među uključenim istraživanjima, nije bilo moguće provesti meta analizu te je provedena deskriptivna sinteza podataka.

6.4.2. Drugo istraživanje: Presječno istraživanje o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o osteoartritisu

U drugom istraživanju napravljena je presječna analiza o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o osteoartritisu. Za ovo istraživanje osmišljena je strategija pretraživanja za PubMed elektroničnu pismohranu. Pismohrana je pretražena za razdoblje od lipnja 2012. do lipnja 2017., a pritom je korišten filtar za RCT-ove i filtar za istraživanja provedena na ljudima. U analizu su uključeni RCT-ovi koji su ispitivali konzervativne (nekirurške) intervencije za liječenje OA. Uključena su samo istraživanja objavljena na engleskom jeziku.

Jedan autor je napravio probir naslova i sažetaka dobivenih zapisa, a drugi autor provjerio sve procjene prvog autora. Za sva istraživanja za koja temeljem čitanja naslova i sažetka nije bilo jasno odgovara li kriterijima uključenja odluka je donesena nakon čitanja cjelovitog teksta. Za sva istraživanja uključena u daljnje istraživanje pribavljeni su cjeloviti tekstovi iz kojih su izvađeni podatci za daljnju analizu.

Za vađenje podataka korištena je tablica pripremljena u računalnom programu Microsoft Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA, SAD). Napravljena je pilot tablica za vađenje podataka, koja je ispitana na podatcima za 10 studija. Istraživači zaduženi za vađenje podatka imali su kalibracijske vježbe sve dok nisu postigli dosljednost u procesu vađenja podataka. Nakon toga istraživači su radili u parovima, jedan je pri tome vadio podatke, a drugi ih je provjeravao.

Izdvajani su sljedeći podatci: bibliografske pojedinosti (prezime prvog autora, godina objave), e-adresa dopisnog autora, naziv časopisa, izvor financiranja, vrsta intervencije (farmakološka terapija, fizikalna terapija, alternativna terapija, bihevioralna terapija, korištenje pomagala, genetski inžinjering, psihološka terapija i sl.), faza kliničkog ispitivanja, zahvaćeni zglob, jesu li autori koristili osnovni skup ishoda, domene ishoda o učinkovitosti, domene ishoda o sigurnosti, mjerni instrumenti za korištene domene, duljina praćenja ispitanika u istraživanju i veličina uzorka (ukupan broj randomiziranih pacijenata i ukupan broj pacijenata koji su dovršili sudjelovanje u ispitivanju).

Analizirana je učestalost korištenja domena ishoda koje OMERACT COS preporučuje, uključujući bol, tjelesnu funkciju, ukupnu procjenu pacijenta (engl. *global patient assessment*) i procjenu radiografske snimke zglobova (ili neke bolje metode metode prikaza zglobova) za istraživanja koja traju godinu dana ili dulje. Osim navedenog analizirano je i koliko je korišteno ishoda koje COS ne spominje. Učinjena je deskriptivna analiza podataka i podatci su predstavljani kao frekvencije i postotci. Fisherov egzaktni test korišten je za izračunavanje razlika u omjerima. Analiza podataka učinjena je korištenjem računalnog programa MedCalc, v 15.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija). Statistički značaj je postavljen na $p < 0,05$.

6.4.3. Treće istraživanje: Presječno istraživanje o opsegu pristranosti izvještavanja ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu

Pretraživanje literature, probir literature, način vađenja podataka i pilotiranje tablice za vađenje podataka provedeni su istim metodama koje su korištene za prvo presječno istraživanje, opisano u odjeljku 6.4.2. U treće istraživanje uključeni su samo RCT-ovi koji su naveli da je protokol pokusa objavljen u jednom od javnih registara kliničkih istraživanja, koji su naveli registracijski identifikacijski broj registriranog pokusa i za koje je bilo moguće pronaći te protokole.

Isključena su sva istraživanja koja su koristila farmakoterapiju kao i intraartikularne injekcije kortikosteroidima ili plazmom obogaćenom trombocitima (engl. *platelet rich plasma*), kao i sva istraživanja u kojima se artroskopija koristila kao vrsta terapije. Istraživanja u kojima su ispitanici farmakološki liječili bol nisu isključena iz analize. Metodološka kvaliteta rada također nije bila kriterij isključenja, bilo je dovoljno samo da su autori kategorizirali istraživanje kao RCT.

Izvađeni su sljedeći podatci: bibliografske pojedinosti (prezime prvog autora, godina objave), registracijski broj protokola i registar kliničkih pokusa u kojem je protokol registriran, je li registrirani protokol zaista moguće pronaći, je li postoji metodološka razlika u registriranom protokolu istraživanja i objavljenom RCT-u, ako ista postoji je li se odnosi na mjere ishoda, broj i popis primarnih ishoda, mjere ishoda (npr. VAS za mjerenje boli) i vremenske točke mjerenja ishoda u objavljenom istraživanju i u registriranom protokolu, izvor financiranja (industrija ili neprofitno) i vrsta intervencije (farmakološka terapija, fizikalna terapija, alternativna terapija, bihevioralna terapija, korištenje pomagala, genetski inžinjering, psihološka terapija i sl). Izvađeni podaci analizirani su i kategorizirani. Svi ishodi koji nisu naglašeni kao primarni ishodi kategorizirani su u sekundarne ishode. Navedeno je ako registrirani protokol nije predvidio vremenske točke u kojima će se mjeriti ishodi, ali to se nije smatralo kao odstupanje.

Analizirana su odstupanja između ishoda navedenih u registriranom protokolu i u objavljenom znanstvenom radu prema važnosti ishoda (primarni ili sekundarni) i vrsti ishoda (učinkovitost *vs* sigurnost) te je analizirano je li bilo dodavanja, uklanjanja ili redefiniranja ishoda.

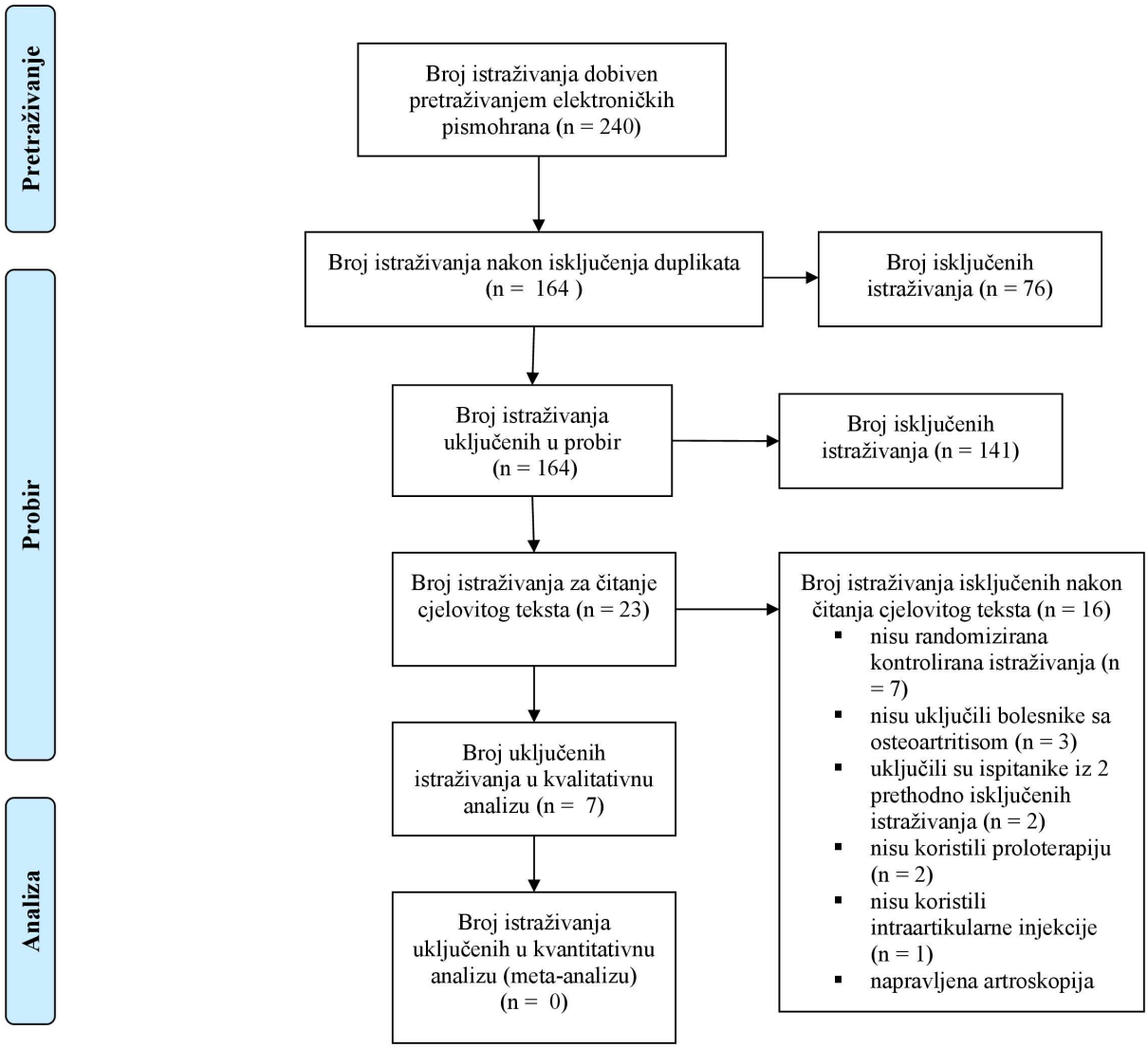
Podatci su prikazni kroz frekvencije i postotke. Učinjen je Fisherov egzaktni test za izračunavanje razlika u frekvenciji među skupinama. Za analizu je korišten računalni program MedCalc, v 15.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija) za analizu podataka. Statistički značaj je postavljen na $p < 0,05$.

7. REZULTATI

7.1. Prvo istraživanje: sustavni pregled literature o djelotvornosti i sigurnosti proloterapije u liječenju osteoartritisa

7.1.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem baza podataka pronađeno je 240 bibliografskih zapisa. Nakon isključivanja duplikata i nakon pregleda naslova i sažetaka, analizirani su cjelokupni tekstovi od 23 istraživanja; 16 istraživanja je isključeno jer nisu odgovarali kriterijima uključenja i 7 je uključeno u daljnju analizu (Slika 1). Razlozi isključenja studija za svaku isključenu studiju detaljno su navedeni u Tablici 1.



Slika 1. Dijagram tijeka uključivanja istraživanja u sustavni pregled

Tablica 1. Razlozi isključenja istraživanja

	Istraživanje	Razlog isključenja
1.	Vert Mooney, 2003 (175)	Editorijal
2.	Alp Yentur, 2003 (176)	Hijaluronska kiselina u usporedbi sa hijaluronskom kiselinom i lidokainom
3.	Lee, 2010 (177)	Periartikularna primjena
4.	Eslamian, 2015 (164)	Istraživanje nije RCT
5.	Berenfeld, 1991 (178)	Toleriranje lokalne anestezije s lidokainom u usporedbi sa diklofenakom
6.	Down, 2007 (179)	Kriterij isključenja: OA
7.	Gu, 1998 (180)	Istraživanje nije RCT
8.	Kim, 2005 (181)	OA nije kriterij uključenja
9.	Kim, 2010 (158)	OA nije kriterij uključenja
10.	Kopp, 1981 (182)	Istraživanje nije RCT
11.	Rabago, 2015 (183)	Uključili su ispitanike uključene u 2 prethodno isključenja istraživanja
12.	Rabago, 2014 (184)	Istraživanje nije RCT
13.	Rabago, 2011 (185)	Poster prezentacija
14.	Tucker, 2014 (16)	Editorijal
15.	Rabago, 2013 (186)	Napravljena artroskopija bez jasnog datuma iste, a poznato je da lavaža zgloba može imati pozitivne učinke na mjerene ishode.
16.	Rabago, 2013 (186)	Uključili su ispitanike uključene u 2 prethodno isključenja istraživanja

7.1.2. Obilježja uključenih istraživanja

Šest RCT-ova objavljeno je na engleskom jeziku (162, 163, 165, 187-189) . Jedno istraživanje je objavljeno na perzijskom jeziku (190) i u svrhu analize prevedeno je od strane izvornog govornika. Uključena istraživanja objavljena su u periodu od 2000. do 2015. godine. U tim istraživanjima ukupno je sudjelovalo 393 ispitanika, dobi od 40 do 75 godina, a duljina trajanja boli uzrokovane OA-om u bila je od 3 mjeseca do 8 godina. Ispitanici su praćeni od 12 tjedana do najduže 12 mjeseci. Korištene su različite terapijske intervencije, kriteriji uključenja i isključenja, ishodi, ustroji istraživanja, kao i protokoli primjene proloterapije. Najčešće korišteno iritirajuće sredstvo bila je glukoza s ili bez lidokaina, međutim u različitim koncentracijama i dozama. Komparatori su uključivali injekcije bakteriostatske vode s ili bez lidokaina, injekcije eritropoetina, pulsnu radiofrekventnu terapiju, injekcije hijaluronske kiseline i terapiju ozonom/kisikom. U nekim istraživanjima su omogućene ili dozvoljene i dodatne intervencije, poput vježbanja. Iako je cilj ovog sustavnog pregleda bio uključiti ispitanike s OA-om bilo kojeg zgloba, u uključenim istraživanjima bili su analizirani samo koljeni zglob (162, 165, 188-190), prvi karpometakarpalni zglob (163) i zglobovi prstiju (187). Obilježja uključenih studija opisana su u Tablici 2.

Tablica 2. Obilježja uključenih istraživanja

Istraživanje	Ispitanici	Interevencija (I)	Komparator (C1;C2)	Ishodi	Duljina praćenja
Dumais, 2012 (188)	>18 godina; OA koljena; N=18 (I) + 18 (C1)	Vježbanje kod kuće u kombinaciji s RIT: 15% glukoza + 0,6% lidokain ekstraartikularno + 20% glukoza + 0,5% lidokain intraartikularno	Vježbanje kod kuće u kombinaciji s RIT: 15% glukoza + 0,6% lidokain ekstraartikularno + 20% glukoza + 0,5% lidokain intraartikularno	A-P radiogrami (Kellgren-Lawrence-ova ljestvica ocjenjivanja); WOMAC indeks; WOMAC bol (0–20); WOMAC zakočenost (0–8); WOMAC tjelesna funkcija (0–68); intenzitet boli (0–10); pogoršanje funkcije (0–10); Wong–Baker (0–5); deskriptivna (0–10); numerička (0–10); VAS (0–100); test „ustani i kreni“; nuspojave	0, 4, 8, 12, 20, 24, 28 i 32 tjedana
Hashemi, 2015 (189)	40 - 75 godina; OA koljena; N=40 (I) + 40 (C1)	12,5% hipertonična glukoza	Injekcija kombinacije ozona i kisika	A-P radiogrami; WOMAC indeks (0-100); intenzitet boli (VAS; 0–10)	0 i 3 mjeseca nakon injekcije
Hashemi, 2012 (190)	40-70 godina; OA koljena; N=50 (I) + 50 (C1)	25% glukoza	Injekcija hijaluronskom kiselinom	A-P radiogrami (Kellgren-Lawrence-ova ljestvica ocjenjivanja); KOOS	0 i 3 mjeseca nakon injekcije
Jahangiri, 2014 (163)	>40 godina; OA prvog karpometaka rpalnog zgloba;	20% glukoza + lidokain	Metilprednizolon acetat + lidokain	A-P radiogrami; bol prilikom pritiska i pokreta (VAS; 0-10), štipanja (lb), HAQ-DI (0-3) funkcija šake	0, 1, 2 i 6 mjeseci nakon injekcije

	N=28 (I) + 27 (C1)				
Rahimzadeh, 2014 (162)	40-70 godina; OA koljena; N=26 (I) + 20 (C1) + 24 (C2)	25% glukoza + 0,5% ropivakain	Eritropoetin + 0,5% ropivakain (C1); Pulsna radiofrekventna terpija (C2)	A-P radiogrami (Kellgren-Lawrence-ova ljestvica ocjenjivanja); intenzitet boli (VAS); ROM; razina zadovoljstva (1-4); nuspojave	0, 2, 4 i 12 tjedana
Reeves, 2000 (165)	63 godina (srednja dob); OA koljena; N=13 (I) + 12 (C1)	10% glukoza + 0,075% lidokain u bakteriostatskoj vodenoj otopini (9% benzil alkohol)	0,075% lidokain u bakteriostatskoj vodenoj otopini (9% benzil alkohol)	Dvosmjerni radiogrami (0 i 12 mjeseci); poboljšanje otekline i boli (VAS); učestalost savijanja nogu, opseg fleksije (goniometar); krvni parametri; ADD	0, 6 i 12 mjeseci
Reeves, 2000 (187)	63 godina (srednja dob); OA zglobova prstiju; N=13 (I) + 14 (C1)	10% glukoza + 0,075% lidokain u bakteriostatskoj vodenoj otopini (9% benzil alkohol)	0,075% lidokain u bakteriostatskoj vodenoj otopini (9% benzil alkohol)	Dvosmjerni radiogrami (0 i 12 mjeseci); intenzitet boli u mirovanju, pokretu i prilikom stisku (VAS); opseg fleksije (goniometar); krvni parametri	0, 2, 4, 6 i 12 mjeseci

Popis kratica: ADD: *anterior displacement difference*; A-P: anterior-posterior; C1: komparator 1; C2: komparator 2; HAQ-DI: upitnik zdravstvene procjene indeksa nesposobnosti; I: intervencija; KOOS: rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis (engl. *Knee injury and osteoarthritis outcome score*; KPS: ljestvica boli u kljenu; OA: osteoartritis; RIT: regenerativna injekcijska terapija; ROM: opseg pokreta (engl. *joint range of motion*); VAS: vizualno-analogna ljestvica; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis indeks,

7.1.3. Ishodi analizirani u uključenim istraživanjima

Ishodi učinkovitosti analizirani u uključenim istraživanjima su: antero-posteriorne radiografske snimke (Kellgren-Lawrenceova ljestvica ocjenjivanja) (162, 163, 165, 187-189); ukupni bodovi na indeksu WOMAC, bol, zakočenost i tjelesna funkcija (188, 189), pogoršanje funkcije (188), *Brief Pain Inventory*; Wong-Bakerova skala sa licima (188), jednostavna deskriptivna ljestvica intenziteta boli (188), numerička ljestvica boli (188), VAS intenziteta boli (188), ozbiljnost boli (162), poboljšanje otekline i razine boli (165), test „ustani i kreni“ (188), razina boli u mirovanju, pri pokretu i stisku (187), rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis (engl, *Knee injury and osteoarthritis outcome scor*e; KOOS) (190), snaga štipanja (163), upitnik zdravstvene procjene indeksa nesposobnosti (*engl, Health Assessment Questionnaire Disability Indeks; d*HAQ-DI) (163) ROM - opseg pokreta u zglobu izmjeren goniometrom (162), razlika u prednjem pomaku (*engl, anterior displacement difference*; ADD) (165), učestalost savijanja nogu (165) opseg fleksije (goniometar) (165, 187), parametri analizirani iz krvi (165, 187) i razina zadovoljstva (162).

Jedini opisani ishodi sigurnosti po pojedinačnoj studiji bili su neželjeni događaji, i to samo u jednoj studiji (188). Preostala istraživanja ili nisu prikazala podatke o ishodima sigurnosti ili su samo općenito komentirali sigurnosti promatranih intervencija.

7.1.4. Glavni ishodi vezani za učinkovitost i sigurnost intervencije

Analiza unaprijed određenih ishoda učinkovitosti pokazala je da je proloterapija ublažila bol i poboljšala funkciju (Tablica 3). Ni jedno istraživanje nije ispitivalo kvalitetu života. Dva istraživanja su analizirala radiološka mjerenja, jedna studija o OA-u palca i prsta (187) izvijestila je o širini zglobova (izražena u milimetrima) uz još dva radiografska mjerenja, te je u još jednom istraživanju objavljeno 13 različitih radiografskih mjerenja zgloba koljena (165). Jedno istraživanje nije prikazalo podatke niti za jedan ciljani ishod (190).

Ishodi sigurnosti objavljeni su samo za jednu skupinu ispitanika jednog uključenog istraživanja, gdje je objavljena incidencija svih nuspojava tog istraživanja (188). Dodatna 4 istraživanja objavila su općenite izjave o ishodima sigurnosti analiziranih intervencija, ali ne i po skupinama unutar istraživanja. Te izjave o ishodima sigurnosti ukazuju da nisu uočene nikakve ozbiljne nuspojave (Tablica 4).

Tablica 3. Ishodi učinkovitosti

Istraživanje	Ishodi	Prikaz rezultata	Duljina praćenja	Skupine ispitanika	N	Rezultati
Dumais, 2012 (188)	Bol - VAS; rapon: 0-100	Srednja vrijednost ± SD	16 tjedana	15%/20% glukoza s lidokainom + vježbanje	18	-29,70±19,38
				vježbanje	18	-9,92±19,45
	WOMAC tjelesna funkcija	Srednja vrijednost ± SD	16 tjedana	15%/20% glukoza s lidokainom + vježbanje	18	-14,6±9,1
				vježbanje	18	-3,6±10,7
Hashemi, 2015 (189)	Bol VAS; rapon: 0-10	Rezultati prije i nakon; nije navedeno radi li se o SD ili SE	3 mjeseca nakon zadnje injekcije	12,5% glukoza	40	Prije: 8,1±1,1 Nakon: 3±1,2
				Ozon	40	Prije: 7,6±1,3 Nakon: 2,8±1,1
Jahangiri, 2014 (163)	Bol prilikom pokreta VAS; raspon: 0-10	Prije i nakon; srednja vrijednost ± SD	6 mjeseci nakon liječenja	20% glukoza+lidokain	30	Prije: 5,0±2,1 Nakon: 1,2±1,6
				Lokalna injekcija koritkosteroida+lidokain	30	Prije: 4,5±1,6 Nakon: 2,4±1,8
	upitnik zdravstvene procjene indeksa	Nakon (srednja vrijednost ± SD) i	6 mjeseci nakon	20% glukoza+lidokain	30	Nakon: 1,6±1,3 MD: 2,8 (2,2 to 3,5)

	nesposobnosti (*engl, Health Assessment Questionnaire Disability Index* - HAQ-DI)	srednja razlika(95 % CI)	liječenja	Lokalna injekcija koritkosteroida+lidokain	30	Nakon: 2,6±1,5 MD:1,5 (1,0 to 1,9)
Rahimzadeh, 2014 (162)	Bol VAS; raspon: 0-10	Rezultati prije i nakon; nije navedeno radi li se o SD ili SE	12 tjedana	25% glukoza + ropivakain	26	Prije: 7,11±1,03 Nakon: 5,53±1,60
				Eritropoetin + ropivakain	20	Prije: 6,65±0,98 Nakon: 3,50±1,23
				Pulsna radiofrekventna terapija	24	Prije: 7,08±1,41 Nakon: 5,50±1,93
Reeves, 2000 (165) (koljeno)	Bol u mirovanju VAS; raspon: 0-100	Prije i nakon; srednja vrijednost ± SD	6 mjeseci	10% glukoza+lidokain	36	Prije: 2,15±2,24 Nakon: 1,61±1,71
				Voda	35	Prije: 2,73±2,02 Nakon: 1,69±1,73
Reeves, 2000 (187) (palace i	Bol u mirovanju VAS; raspon: 0-100	Prije i nakon; srednja vrijednost ± SD	6 mjeseci	10% glukoza+lidokain	13	Prije: 2,75±2,02 Nakon: 1,87±1,71
				Voda	14	Prije: 2,73±2,27

prsti)					Nakon: 2,15±1,95
	Bol prilikom pokreta zgloba VAS; raspon: 0-100	Prije i nakon; srednja vrijednost ± SD	6 mjeseci	10% glukoza+lidokain	13	Prije: 4,45±1,69
						Nakon: 2,56±1,43
				Voda	14	Prije: 4,25±1,74
						Nakon: 3,63±1,82
	Bol pri stisku; raspon: 0-100	Prije i nakon; srednja vrijednost ± SD	6 mjeseci	10% glukoza+lidokain	13	Prije: 4,86±1,73
						Nakon: 3,06±1,06
				Voda	14	Prije: 4,98±2,21
						Nakon: 4,06±2,23
	Radiografsko mjerenje: zglobna pukotina u mm	Prije i nakon; srednja vrijednost ± SD	12 mjeseci	10% glukoza+lidokain	13	Prije: 14,03±3,75
						Nakon: 14,33±3,99
				Voda	14	Prije: 14,79±3,40
						Nakon: 14,73±3,31

Popis kratica: SD=standardna devijacija, SE=standardna pogreška, VAS= vizualno analogna ljestivica, WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities podljestvica za bol

Tablica 4. Ishodi sigurnosti

Istraživanje	Ishodi	Skupine ispitanika	N	Rezultati.
Dumais, 2012 (188)	Neželjeni događaji	Glukoza (0, 4, 8 i 12 tjedan) + vježbanje	18	Nije bilo prijavljenih neželjenih događaja.
		Glukoza (20, 24, 28 i 32 tjedan) + vježbanje	18	Jedan ispitanik u ovoj skupini imao je difuzni edem obje noge u 24. i 28. tjednu.
Jahangiri, 2014 (163)	Komentari o nuspojavama	Nije opisano po skupinama	60 ukupno	Ispitanici nisu prijavili niti jednu ozbiljniju nuspojavu. Tri su ispitanika međutim osjetila prolaznu jaču bol u području aplikacije injekcije koja je trajala nekoliko dana. Nije bilo znakova upale ili nekih drugih znakova na mjestu aplikacije.
Rahimzadeh, 2014 (162)	Nuspojave	Nije opisano po skupinama	70 ukupno	Nije zamjećena niti jedna nuspojava povezana uz intervneciju.
Reeves, 2000 (165) (koljeno)	Komplikacije i nuspojave	Nije opisano po skupinama	71 ukupno	Nelagoda nakon primjene injekcija nije se razlikovala među skupinama. Nije bilo alergijskih reakcija niti infekcija.
Reeves, 2000 (187) (palac i prsti)	Komplikacije i nuspojave	Nije opisano po skupinama	27 ukupno	Dugotrajne pojave špovezane s boli na mjestu injekcije nisu zabilježene. Nije bilo ni znakova upale kao ni alergijskih reakcija. Samo je jedan ispitanik nakon 12 mjeseci imao tijekom kliničkog pregleda moguće upalne uzroke boli palca.

Popis kratica: RIT=regenrativna injekcijska terapija

7.1.5. Sažetak pojedinačnih rezultata ispitivanja

Dumais i suradnici su 2012. objavili otvoreno ukriženo randomizirano kontrolirano ispitivanje sudionika s OA-om koljena (Tablica 2) (188). U istraživanju su uključene dvije skupine ispitanika, prva koja je vježbala tijekom 32 tjedna uz liječenje proloterapijom 0., 4., 8., i 12. tjedna i druga koja je vježbala uz proloterapiju 20., 24., 28. i 32. tjedan. U istraživanje je uključeno 36 ispitanika s kroničnim OA. Proloterapija je podrazumijevala primjenu 1 mm^3 15% glukoze i 0,5% lidokaina u kolateralni ligament i 5 mm^3 injekcije 20% glukoze i 0,5% lidokaina intraartikularno. Primarni ishod bila je WOMAC ljestvica. Rezultati su pokazali da je u svakom mjerenom razdoblju skupina ispitanika koja je liječena proloterapijom uz vježbanje, imala uspješnije rezultate od skupine koja je isključivo vježbala. Proloterapija je bila povezana sa značajnim smanjenjem simptoma OA-a, koji je trajao više od 24 tjedna, te sa smanjenjem bodova na WOMAC indeksu. Samo je jedan sudionik razvio nuspojavu opisanu kao difuzni edem obje noge u vremenskom periodu nakon 24 i 28 tjedana (188)

Hashemi i suradnici zaključili su da bi proloterapija s intraartikularnom injekcijom hipertonične dekstroze ili ozona mogla značajno ublažiti bol (mjerenu pomoću VAS-a i WOMAC indeksa) kod ispitanika s blagim do umjerenim OA koljena i poboljšati njihov funkcionalni status. Međutim nije zabilježena statistički značajna razlika u ishodima učinkovitosti između ispitivanih skupina (189).

U RCT-u koji su objavili Hashemi i suradnici 2012. godine o učinku proloterapije na OA koljena, objavljeno je da nakon 12 tjedana praćenja nisu uočene značajne razlike u razini boli i tjelesnoj funkciji između ispitivane i kontrolne skupine. Intervencija se sastojala od pet injekcija hijaluronske kiseline u dozi od 2 ml jednom tjedno dok je kontrolna skupina liječena injekcijom 25% glukoze (2 ml) dva puta mjesečno (190).

Jahangiri i suradnici objavili su 2014. godine RCT koji je testirao proloterapiju kao intervenciju za OA prvog karpometakarpalnog zgloba i usporedio njeno kratkoročno i dugoročno djelovanje s lokalnom injekcijom kortikosteroida (163). Zaključak tog istraživanja je kako su obje intervencije bile učinkovite nakon dva mjeseca praćenja ako se uzmu u obzir ishodi za bol i tjelesno funkcioniranje ali se činilo da je glukoza učinkovitija u ukupnom rezultatu, gledajući funkcije ruke. Nakon 6 mjeseci skupina liječena glukozom imala je manju bol pri pokretima i bolje rezultate vezane za funkcioniranje u usporedbi s kontrolnom skupinom (163).

Rahimzadeh i suradnici objavili su 2014. godine rezultate RCT-a s bolesnicima s primarnim OA-a koljena. Istraživali su učinkovitost intraartikularne proloterapije s eritropoetinom ili glukozom i intraartikularnom pulsnom radiofrekventnom terapijom (162). Proloterapija eritropoetinom bila je učinkovitija u liječenju boli mjerene VAS-om ili povećanju opsega pokreta koljena u odnosu na proloterapiju s glukozom ili intraartikularnom pulsnom radiofrekventnom terapijom. Nisu zabilježene nuspojave, međutim, treba naglasiti da su u ovom istraživanju korištene neuobičajene doze glukoze; naime, primjenjena je samo u jednom navratu, što nije uobičajeno (162).

U RCT-u kojeg su Reeves i suradnici objavili 2000. godine, uključeni su ispitanici s OA-om koljena koji su imali bolove u trajanju 6 ili više mjeseci. Nakon 12 mjeseci samo oni ispitanici liječeni proloterapijom glukozom postigli su značajno poboljšanje u razini boli, u razini otekline zgloba koju su osobno prijavljivali i u opsegu fleksije koljena, u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo lidokain. Radiografsko snimanje pokazalo je poboljšanje u nekoliko pokazatelja progresije OA (165).

Drugi RCT koji su Reeves i suradnici objavili 2000. godine analizirao je učinkovitost glukoze kod ispitanika koji su patili od simptomatskog OA prsta koji je zahvatio distalni ili proksimalni interfalangealni zglob ili trapeziometakarpalni zglob (187). Injekcijska terapija primijenjena je na medijalnoj i lateralnoj strani zahvaćenih zglobova prema protokolu na početku studije, nakon 2 mjeseca i nakon 4 mjeseca. Intervencijska skupina koja je primila 0,5 ml 10% glukoze i 0,075% ksilokaina postigla je 42%-tno smanjenje boli u usporedbi s 15%-tnim smanjenjem boli u kontrolnoj skupini koja je primala samo ksilokain. Nakon šestomjesečnog praćenja, sudionici iz kontrolne skupine primili su glukozu prema prethodno definiranom protokolu, što je dovelo do naknadnog ublažavanja boli u zglobovima za tu skupinu ispitanika za 36%. U ovoj studiji pacijentima je bilo dopušteno da tijekom pokusa nastave uzimati terapije kao što su NSAID, povremeno narkotike, kalcij ili multivitamine (187).

7.1.6. Sukob interesa i financiranje

Većina uključenih studija (pet od sedam) nije prijavila sukob interesa niti izvor financiranja, Samo su Dumais i suradnici (188) i Rahimzadeh i suradnici (162) prikazali informacije za sukob interesa i izvor financiranja. Dumais i suradnici (188) su dobili nekomercijalnu

financijsku podršku Centra za istraživanje zdravstvene mreže Vitalité. Rahimzadeh i suradnici (162) naveli su da nisu imali izvor financiranja niti bili u sukobu interesa; međutim, jedna od intervencija korištenih u ovom istraživanju je zaštićeni proizvod farmaceutske industrije, a autori nisu naveli nikakve detalje vezane za tu činjenicu.

7.1.7. Kvaliteta istraživanja

Procjena kvalitete RCT-a, korištenjem Cochraneova alat za rizik od pristranosti, ukazala je na to da su sva istraživanja imala nejasan ili visok rizik od pristranosti na barem jednoj od sedam domena kojima se procjenjuje rizik od pristranosti. Metode randomizacije nisu opisane u dva od šest RCT-a, a u jednoj je procjeni rizik od pristranosti bio visok. U tri pokusa nije opisana metoda prikrivanja razvrstavanja ispitanika. Zasljepljivanje ispitanika i osoblja u jednom pokusu nije opisano, a u jednom nije bilo takvog zasljepljivanja. U dva pokusa nije bilo navedeno je li procjenjivanje ishoda bilo zaslijepljeno. U četiri pokusa nije bilo jasnih informacija o broju ispitanika koji su izgubljeni iz istraživanja. Sva istraživanja su imala visok ili nejasan rizik od „ostalih pristranosti“ uglavnom zbog malog broja sudionika (50 pacijenata po skupini ili manje) (Tablica 5.).

Tablica 5. Rizik od sustavne pogreške uključenih istraživanja

Istraživanje	Randomizacija	Prikrivanje razvrstavanja (selection bias)	Prikrivanje podataka od ispitanika ili istraživača	Prikrivanje procjene ishoda	Nepotpuno izvještavanje o ishodima studije	Selektivno izvještavanje	Drugi izvori sustavne pogreške
Dumais, 2012 (188)	Nejasan. Metode randomizacije nisu opisane.	Nizak. Korištene su neprozirne zapečaćene omotince.	Visok. Ispitanici i istraživači nisu bili slijepi za primljenu intervenciju. Nije bilo moguće napraviti dvostruko slijepu studiju.	Nizak. Istraživači zaduženi za ispitivanje ishoda bili su zaslijepljeni.	Nizak. Ispod 20% u svakoj skupini, podjednako u obje skupine.	Nizak. Istraživanje je registrirano na Clinicaltrials.gov (NCT01206634) i svi registrarni ishodi su objavljeni.	Visok. Manje od 50 ispitanika po skupini.
Hashemi, 2015 (189)	Nejasan. Metode randomizacije nisu opisane.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Registracija istraživanja nije navedena i protokol nije poznat. Svi ishodi prikazani u	Visok. Manje od 50 ispitanika po skupini.

						metodama objavljeni su u rezultatima.	
Hashemi, 2012 (190)	Nizak. Korištena je tablica za randomizaciju.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko slijepo istraživanje.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Registracija istraživanja nije navedena i protokol nije poznat. Svi ishodi prikazani u metodama objavljeni su u rezultatima..	Nejasan. 50 ispitanika po skupini.
Jahangiri, 2014 (163)	Nizak. Korišten je računalni program za randomizaciju.	Nizak. Korištene su brojem označene omotnice.	Nizak. Ispitanici i istraživači su bili zaslijepljeni.	Nizak. Klinički istraživač bio je zaslijepljen o intervencijskim skupinama.	Nizak. Ispod 20% u svakoj skupini, podjednako u obje skupine..	Nizak. Istraživanje je registrirano u Iranskom Registru Kliničkih istraživanja (IRCT)	Visok. Manje od 50 ispitanika po skupini.

						website http://www.irct.ir/, Irct ID: IRCT201011025088N1. Svi pre-specificirani ishodi su i analizirani.	
Rahimzadeh, 2014 (162)	Visok. Korišten je računalni program za pseudorandomizaciju	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko slijepo istraživanje.	Nizak. Istraživač zadužen za mjerenje ishoda je bio zaslijepljen.	Nejasan. Nije u potpunosti opisano.	Nizak. Istraživanje je registrirano u Iranskom Registru Kliničkih istraživanja (IRCT2013092210336N4). Svi pre-specificirani ishodi su i analizirani.	Visok. Manje od 50 ispitanika po skupini.Duljina praćenja 12 tjedana.
Reeves, 2000 (165) (knee)	Nizak. Korištena je tablica za randomizaciju						Visok. Manje od 50 ispitanika po skupini.

7.2. Drugo istraživanje: Primarno retrospektivno presječno metodološko istraživanje o domenama ishoda i mjerama ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu

7.2.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem PubMed-a dobili smo 1243 bibliografska zapisa. Nakon što su isključeni RCT-ovi koji nisu objavljeni na engleskom jeziku, studije koje nisu uključile pacijente s OA-om i istraživanja koja su analizirala kirurške intervencije, uključili smo 334 RCT-a o nekirurškim intervencijama za OA koji su indeksirani u PubMedu od lipnja 2012. do lipnja 2017. godine. Većina od 334 istraživanja je imala trajanje od 7-12 tjedana (N = 103; 31%); samo su dva istraživanja trajala manje od tjedan dana. Medijan trajanja praćenja bolesnika bio je 3 mjeseca (raspon: 1 dan do 7 godina). Pet (1,5%) istraživanja nije navelo trajanje praćenja; 70 (21%) istraživanja trajalo je jednu godinu ili duže. Većina istraživanja imala je 2 skupine ispitanika (N = 247; 74%). U uključenim istraživanjim ukupno je randomizirano 55877 ispitanika, a 39607 ispitanika je završilo istraživanje, što ukazuje na to da je ukupno osipanje u tim istraživanjima bilo 29%. Medijan broja randomiziranih ispitanika po istraživanju bio je 37 (raspon: 2 do 588 po studiji); 195 (58%) istraživanja imalo je manje od 50 ispitanika po istraživanju.

Financiranje je prijavljeno u 298 (89%) od 334 istraživanja. Bilo je 152 (46%) istraživanja financiranih s neprofitnim sredstvima, 85 (25%) istraživanja s komercijalnim financiranjem, 61 (18%) istraživanje je navelo da nije imalo nikakvo financiranje, a 36 (11%) istraživanja nije prijavilo informacije o financiranju.

7.2.2. Značajke istraživanja

Intervencije ispitane u analiziranim RCT-ovima podijeljene su u osam skupina; većina istraživanja ispitivala je komplementarnu i alternativnu terapiju (N = 97; 29%), zatim različite vrste fizikalne terapije (N = 96; 29%), farmakološke terapije (N = 56; 17%), pomagala (N = 15; 4,5%), bihevioralne intervencije (N = 11; 3,3%), psihološke intervencije (N = 5; 1,5%) i intervencije koje uključuju genetski inženjering (N = 3; 0,9%). U 51 (15%) istraživanju ispitivane su različite kombinacije alternativnih, fizikalnih, farmakoloških i bihevioralnih

intervencija.

Samo 16 (5%) istraživanja prijavilo je fazu kliničkog ispitivanja: jedno kao faza I, jedno kao faza I / II, tri kao faza II, sedam kao faza III, a četiri kao faza IV. Eksplicitno spominjanje COS-a pronađeno je u 6 (1,8%) istraživanja; u 5 istraživanja autori su izričito naznačili da su koristili OMERACT COS; jedno istraživanje navelo je IMMPACT COS. Niti jedno od ispitivanja nije navelo razlog neuporabe COS-a. Detaljnije informacije o uključenim studijama prikazane su u Prilogu 2.

7.2.3. Domene ishoda korištene u istraživanjima OA-a

Medijan broja svih domena ishoda u analiziranim istraživanjima OA-a bio je 4 (raspon: 1 do 10). Medijan broja OMERACT domena ishoda bio je 2 (raspon 0 do 4), a taj je medijan bio isti i u ispitivanjima s praćenjem pacijenata dulje od 1 godine (N = 70), te i kod kraćih istraživanja (N = 264) (Tablica 6). Ova razlika između istraživanja s praćenjem kraće ili dulje od 1 godine je bitna jer je jedan od četiri OMERACT-ova ishoda "radiološka dijagnostika zglobova za studije koje traju godinu dana ili dulje", što nije bilo primjenjivo u analiziranim RCT-ovima koji su trajali kraće. Najčešće korišten OMERACT-ov ishod među svim analiziranim ispitivanjima bio je bol (97%), zatim tjelesno funkcioniranje (84%) i globalna procjena pacijenta (19%). Od 70 istraživanja koja su trajala 1 godinu ili dulje, jedna trećina je koristila OMERACT-ov ishod „radiološke dijagnostike zglobova“, što se preporučuje za istraživanja tolikog vremenskog trajanja (Tablica 7). Od ispitivanja kraćih od jedne godine, 43/264 (16%) je koristilo sva tri OMERACT-ova ishoda; među ispitivanjima koja su trajala godinu dana ili duže, samo 4/70 (5,7%) je koristilo sva četiri preporučena ishoda; razlika u omjerima između ove dvije skupine bila je značajna (P = 0,0167). Zaključno, od svih analiziranih istraživanja njih 47/334 (14%) je koristilo OMERACT-ove preporučene ishode koje su odgovarale duljini trajanja pojedinih istraživanja. Analiza podskupina provedena je za 7 istraživanja prijavljenih kao faza III; sva ova ispitivanja imala su praćenje pacijenata kraće od jedne godine. U ovih sedam ispitivanja, medijan broja OMERACT COS ishoda bio je viši nego u ukupnom uzorku istraživanja, tj. 3 (raspon: 2 do 3), a medijan broja svih ishoda koji su korišteni bio je 5 (raspon: 1 do 6) (Tablica 6).

Kao što je prikazano u Tablici 6, također je uspoređeno korištenje COS-a u istraživanjima farmakoloških intervencija (N = 56) u odnosu na sva ostala ispitivanja (N = 278). Medijan

broja OMERACT COS-a u istraživanjima farmakoloških intervencija bio je 2, kao i u ukupnom uzorku. Učestalije korištenje OMERACT COS ishoda pronađeno je samo u istraživanjima farmakoloških intervencija s trajanjem ≥ 1 godine; medijan: 3 (raspon 2 do 4) (Tablica 6).

Izdvojena analiza 15 istraživanja koja su uključivala ostale zglobove osim koljena, kuka i šake pokazala je da su ta ispitivanja imala medijan 2 za korištenje OMERACT COS-a i medijan 4 za sve korištene ishode.

Dodatna analiza podskupina provedena je na pet istraživanja koja su eksplicitno naznačila da su koristili OMERACT COS; dva od tih ispitivanja imala su trajanje od jedne godine i oba su koristila 3 preporučene domene za ishod umjesto 4, dok je samo jedna od preostale tri koja su bila kraća od jedne godine koristila 3 ishoda odgovarajuća za ispitivanja tog trajanja. Preostala dva su koristila dva preporučena ishoda.

Najčešće korišteni ne-OMERACT ishodi bili su vezani uz sigurnost, simptome artritisa, kvalitetu života i lijekove (korištenje analgetika) (Tablica 7). Popis ishoda koji su se najčešće koristili u analiziranim pokusima prikazan je u Tablici 7. Osim navedenih domena ishoda, u 22 istraživanja autori su koristili i druge ishode koji su pronađeni u manje od 5 istraživanja; ti ishodi su bili: tjelesna temperatura, procjena unosa u prehrani, uočena bespomoćnost, napredovanje liječenja, terapijska učinkovitost, postoperativna nelagoda, analiza hoda, vitalni znakovi, broj i vrsta komorbiditeta i uporaba pomagala.

Tablica 6. Učestalost korištenja OMERACT COS ishoda i ostalih ishoda u analiziranim istraživanjima

Skupina analiziranih istraživanja	OMERACT osnovni skup ishoda, medijan (raspon)	Ostale domene ishoda, medijan (raspon)	Sve domene ishoda, medijan (raspon)
Sva istraživanja (N=334)	2 (0 do 4)	2 (0 do 8)	4 (1 do 10)
Istraživanja s praćenjem ≥ 1 godina (N=70)	2 (0 do 4)	2 (0 do 6)	5 (1 do 8)
Istraživanja s praćenjem kraćim od 1 godine (N=264)	2 (0 do 3)	2 (0 do 8)	4 (1 do 10)
Istraživanja faze III; sva kraća od 1 godine (N=7)	3 (2 do 3)	2 (1 do 5)	5 (1 do 6)
Istraživanja s farmakološkom intervencijom (N=56)	2 (1 do 4)	3 (0 do 8)	5 (2 do 10)
Istraživanja s farmakološkom intervencijom sa praćenjem kraćim od 1 godine (N=47)	2 (1 do 3)	3 (0 do 8)	6 (2 do 10)
Istraživanja s farmakološkom intervencijom sa praćenjem ≥ 1 godine (N=9)	3 (2 do 4)	1 (1 do 2)	4 (3 do 5)
Istraživanja s ostalim intervencijama; nefarmakološke ili	2 (0 do 4)	2 (0 do 7)	4 (1 do 9)

kombinacije (N=278)			
Istraživanja sa ostalim intervencijama sa praćenjem kraćim od jedne godine (N=217)	2 (0 do 3)	2 (0 do 7)	4 (1 do 9)
Istraživanja s ostalim intervencijama sa praćenjem ≥ 1 godine (N=61)	2 (0 do 4)	2 (0 do 6)	5 (1 do 8)

Popis kratica: OMERACT = Outcome Measures in Rheumatology

Tablica 7. Vrsta i učestalost ishoda u randomiziranim kontronim istraživanjima o konzervativnim (nekirurškim) intervencijama za osteoartritis

Ishodi	**N (%)**
OMERACT-ovi osnovni ishodi	
Bol	323 (97)
Fizička funkcija	282 (84)
Ukupna procjena pacijenta	58 (17)
Radiološka dijagnostika zglobova za studije koje traju godinu dana ili dulje	21 (30)*
Ne-OMERACT-ovi ishodi	
Sigurnost	216 (65)
Simptomi artritisa	168 (50)
Kvaliteta života	82 (25)
Upotreba lijekova (analgetika)	73 (22)
Ukupna liječnička procjena ili zamjenska procjena ukupnog napretka	68 (20)
Biološki markeri	50 (15)
Emocionalno funkcioniranje	24 (7.2)
Indeks tjelesne mase	22 (6.6)
Klinički napredak	16 (4.8)
Klinička učinkovitost	16 (4.8)
Zadovoljstvno pacijenta	15 (4.5)
Pridržavanje liječenju	15 (4.5)
Sudjelovanje (radni status, funkcioniranje uloge, sportske sposobnosti, način života, podrška prijatelja i obitelji)	9 (2.7)
Napredak osteoartritisa	7 (2.1)
Radiološka dijagnostika koja nije radiološka dijagnostika zglobova	6 (1.8)
Ostalo	22 (6.6)

Popis kratica: OMERACT = Outcome Measures in Rheumatology; *Postotak izračunan na temelju 70 istraživanja sa praćenjem duljim od 1 godine, što je za ovaj ishod bitno.

7.2.4. Mjere ishoda korištene za preporučene OMERACT-ove ishode

Analizirana istraživanja koristila su brojne mjere ishoda za preporučene OMERACT-ove ishode: koristili su 50 različitih mjera ishoda za bol, 74 za tjelesnu funkciju, 9 za globalnu procjenu pacijenta i 5 za snimanje. Većina istraživanja koristila je VAS i WOMAC indeks za mjerenje boli; WOMAC i mišićna snaga za mjerenje tjelesne funkcije; Likertove ljestvice s različitim brojem stupnjeva i VAS ljestvice za mjerenje globalne procjene bolesnika; i širina / sužavanje zglobnih prostora i volumen / debljina hrskavice za radiološku dijagnostiku zglobova. Pet najčešće korištenih mjera ishoda za svaki preporučeni OMERACT-ov ishod prikazano je u Tablici 7, dok su sve utvrđene mjere ishoda prikazane u Prilogu 3.

Tablica 8. Vrsta i učestalost najčešće korištenih mjera ishoda za osnovni skup ishoda preporučen od Inicijative *engl. Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)* u randomiziranim kontrolnim istraživanjima o nekirurškim intervencijama za osteoartritis

Ishod (domena ishoda)	**Mjera ishoda**	**N (%)**
Bol (N=323)	Vizualno-analogna ljestvica (VAS)	187 (58)
	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) za bol	181 (56)
	Numerička ljestvica od 11 bodova	23 (7.1)
	Rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis (KOOS) upitnik	23 (7.1)
	Lequesneov indeks	19 (5.9)
Tjelesna funkcija (N=282)	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) za funkciju	171 (61)
	Mišićna snaga	42 (15)
	Opseg pokreta (aktivni / pasivni)	37 (13)
	Test brzine ustajanja i pokretanja(engl. *Timed up-and go test;* TUG)	29 (10)
	Lequesneov indeks	26 (9.3)
Ukupna procjena pacijenta (N=58)	Likertova ljestvica	16 (28)
	VAS ljestvice	11 (19)
	ljestvica od 5 stupnjeva (engl. *5-point scale*)	10 (17)
	Pacijentov opći dojam o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*; PGIC)	8 (14)
	Opća pacijentova procjena (engl. *Patient Global Assessment score*; PGA)	5 (8.6)
Radiološka dijagnostika zglobova za studije koje traju godinu dana ili dulje (N=21)	Zglobni prostor širina/sužavanje	16 (76)
	Hrskavica obujam/debljina	7 (33)
	Ozljeda subhondralne kosti	5 (24)
	Bodovi za procjenu izljeva/sinovitisa	2 (9.5)
	Debljina sinovijalne membrane	1 (4.8)

Popis kratica: VAS = Vizualno-analogna ljestvica; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; TUG = Test brzine ustajanja i pokretanja; PGIC = Pacijentov opći dojam o promjeni; PGA = Opća pacijentova procjena

7.3. Treće istraživanje: Primarno retrospektivno presječno metodološko istraživanje o pristranosti izvještavanja u kliničkim pokusima o osteoartritisu

7.3.1. Uključena istraživanja

Ukupno 190 (57%) od 334 analiziranih RCT-ova je navelo da je istraživanje registrirano. Međutim, korištenjem prijavljenog registracijskog broja protokola na Internetu nije bilo moguće ući u trag 4 (2,1%) protokola. Ta četiri protokola su isključena i preostalih 186 RCT-ova uključeno je u ovo istraživanje i detaljno analizirano u smislu pristranosti izvještavanja.

7.3.2. Registracija istraživanja

Većina od 186 RCT-ova uključenih u ovo istraživanja bila je registrirana na ClinicalTrials.gov (N = 116, 62%), dok su preostala istraživanja registrirana na Australian New Zealand Clinical Trials Registry (N=19, 10%), ISRCTN Registry (N=17, 9.1%), Netherlands Trial Register (N=8, 4.3%), Clinical Trials Registry – India (N=7, 3.8%), Iranian Registry of Clinical Trials (N=7, 3.8%), EU Clinical Trials Register (N=5, 2.7%), Chinese Clinical Trial Registry (N=2, 1.1%), Brazilian Registry of Clinical Trials (N=2, 1.1%), te po 1 (0.5%) istraživanje u svakoj od sljedećih: Clinical Research Information Service (CRiS) Republic of Korea, JAPIC Clinical Trials Information and UMIN Clinical Trials Registry.

Većina analiziranih istraživanja (N = 144, 77%) je barem jednom na bilo koji način promijenila registrirani protokol istraživanja. Među njima je bilo 12 (8,3%) istraživanja koji su mijenjali ishode, dok je 8 (5,6%) dodalo i izbrisalo neke ishode. U 44 (31%) istraživanja autori su napravili promjene u mjerama ishoda.

7.3.3. Ishodi učinkovitosti

Primarni ishodi su bili definirani u 180 (97%) registriranih protokola i 159 (85%) publikacija. Većina analiziranih protokola (N = 113, 63%) i publikacija (N = 97, 61%) imala je jedan primarni ishod. Među 159 istraživanja koja su imala objavljene primarne ishode u protokolu i u publikaciji, bilo je 45 (28%) istraživanja koja su imala nedosljednosti u broju primarnih

ishoda učinkovitosti između protokola i publikacije. Nedosljednost u vrsti primarnih ishoda učinkovitosti između protokola i publikacija nađena je u 51 (32%) istraživanju. U 52 (33%) pokusa utvrđeno je odstupanje u vremenskim točkama primarnog ishoda. Ukupno 8 istraživanja s nedosljednosti u broju ili vrsti primarnih ishoda učinkovitosti između protokola i publikacije objavilo je te iste ishode u radu kao sekundarne ishode.

Sveukupno, 77 od 159 istraživanja (48%) imalo je barem jednu od nedosljednosti (po broju, vrsti, vremenskoj točki) ili njihovoj kombinaciji. Među istraživanjima s nedosljednostima u primarnim ishodima učinkovitosti između protokola i publikacije bilo je značajno manje farmakoloških intervencija ($p = 0,0016$) od ostalih intervencija i znatno manje sukoba interesa u vidu povezanosti sa sponzorima istraživanja (autori kao zaposlenici ili konzultanti; stipendije, naknade, honorari, itd., $p = 0,0062$) u usporedbi s istraživanjima bez takvog sukoba interesa. Detaljna obilježja istraživanja s i bez nedosljednosti u primarnim ishodima učinkovitosti prikazana su u Tablici 9.

Većina analiziranih istraživanja (N = 161, 87%) definirala je sekundarne ishode učinkovitosti u protokolu, a 141 (76%) u publikaciji. Nedosljednosti u broju sekundarnih ishoda učinkovitosti pronađene su u 109 ispitivanja (59%). Nedosljednosti u vrsti sekundarnih ishoda učinkovitosti između protokola i publikacije pronađene su u 108 istraživanja (58%). Nedosljednosti u vremenskim točkama mjerenja sekundarnih ishoda učinkovitosti pronađene su u 60 (32%) istraživanja.

Tablica 9. Obilježja istraživanja s i bez nedosljednosti u primarnim ishodima učinkovitosti između protokola i objavljenog rada, u smislu intervencije, financiranja i prijavljenog sukoba interesa

Obilježja	**Nedosljednosti (N=77), n (%)**	**Bez nedosljednosti (N=82), n (%)**
Vrsta intervencije		
Farmakološka	26 (34)	47 (57)
Ostalo	51 (66)	35 (43)
Vrsta financiranja		
Neprofitno	41 (77)	31 (38)
Industrija i kombinirano neprofitno/industrija	27 (35)	36 (44)
Nije prijavljeno	8 (10)	15 (18)
Nema financiranja	1 (1.3)	0 (0)
Sukob interesa		
Nema	45 (58)	32 (39)
Nije prijavljeno	9 (12)	14 (27)
Nejasno	7 (9)	2 (2.4)
Financijske poveznice sa sponzorom	16 (21)	34 (41)

7.3.4. Ishodi sigurnosti

Samo 6 od 186 (3,2%) istraživanja definiralo je primarne ishode sigurnosti u protokolu i 5 od 186 (2,7%) u publikaciji. Postojala je jedna nedosljednost u primarnim ishodima sigurnosti između tih publikacija i protokola u vremenskoj točci mjerenja, ali nije bilo nedosljednosti u broju ili vrsti primarnih ishoda sigurnosti između protokola i publikacija. Sekundarni ishodi sigurnosti definirani su u 37 (20%) protokola i 135 (73%) publikacija. Nedosljednosti u broju sekundarnih ishoda sigurnosti između protokola i publikacija nađene su u 5 (2,7%) istraživanja, u vrsti sekundarnih ishoda sigurnosti u 15 (8,1%) istraživanja i u vremenskim točkama mjerenja sekundarnih ishoda sigurnosti u 13 (7%) istraživanja.

8. RASPRAVA

Sustavnim pregledom literature pronađeni su ograničeni dokazi iz niskokvalitetnih kliničkih ispitivanja s malim brojem sudionika, a koji ukazuju da proloterapija može biti učinkovit i siguran način liječenja OA-a. Dostupna ispitivanja bila su vrlo heterogena; uključivala su različite tipove i obilježja ispitanika, imala su različite kriterije uključenja i isključenja, procjenjivane su različite vrste proloterapije, analizirani skupovi ishoda učinkovitosti su bili iznimno heterogeni te su imali brojne metodološke nedostatke, loše su opisani, i vrlo mali broj istraživanja je opiosa ishode vezane za sigurnost terapije.

Primarnim retrospektivnim presječnim metodološkim istraživanjem o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o OA došlo se do zaključka da primjena preporučenih OMERACT COS u tim ispitivanjima nije bila odgovarajuća, a istraživači su koristili brojne i različite ishode i mjere ishoda. Veći medijan primjene ishoda OMERACT COS-a pronađen je u ispitivanjima koja su eksplicitno opisana kao faza III u u ispitivanjimaa farmakoloških intervencija s praćenjem ≥ 1 godine, ali u obje skupine sa širokim rasponom korištenja COS-a. Ti podaci ukazuju na ozbiljne nedostatke u ustroju pokusa koji ispituju konzervativne intervencije za OA.

Primarnim retrospektivnim presječnim metodološkim istraživanjem o opsegu ORB-a u kliničkim pokusima o OA je pronađeno da 44% RCT-ova o konzervativnim intervencijama za OA objavljenih između 2012. i 2017. nisu spomenuli registraciju protokola u svom objavljenom radu, a za 2% nije bilo moguće pronaći protokol čiji registracijski broj je u radu spomenut. To znači da je samo 55% analiziranih RCT-ova o OA-u imalo javno dostupan protokol. Analiza protokola RCT-ova pokazala je da je 77% protokola promijenjeno barem jednom. U našem istraživanju nismo uzimali u obzir manje promjene u formulaciji protokola, već značajne promjene u smislu promjena ishoda ili mjera ishoda, dodavanja istih, brisanja istih ili promjene vremenskih točki mjerenja istih. Među istraživanjima koja su objavila primarne ishode i u protokolima i u publikacijama, 48% istraživanja je promijenilo vrstu, broj ili vremensku točku mjerenja primarnog ishoda učinkovitosti, što ukazuje na to da je 24% od analizirana 334 istraživanja bilo ujedno i registrirano i imalo objavljene ishode i mjere ishoda sukladno planiranom.

8.1. Djelotvornost i sigurnost proloterapije u liječenju osteoartritisa

Na temelju dostupnih dokaza iz kliničkih ispitivanja, trenutno najbolja proloterapija za liječenje OA-a je hiperosmolarna otopina glukoze. Sve analizirane studije su koristile glukozu kao intervencijsku otopinu, u različitim dozama (od 10 do 25%), s ili bez otopine lokalnog anestetika. Kao komparatori su korištene injekcije bakteriostatske vode/lidokaina(187) eritropoetina (162), pulsna radiofrekventna terapija (162), hijaluronska kiselina (190) i ozon-kisik (189). U nekim studijama bile su dopuštene ko-intervencije (187) kao što su NSAID ili narkotici, koji su u jednoj studiji primijenjeni na svim sudionicima (188). Stoga niti doze otopine hiperosmolarne glukoze niti otopine koje su korištene kao komparatori u studijama nije moguće usporediti. Dodatno, u ukriženom istraživanju Dumaisa i suradnika postoji mogućnost da redoslijed primjene lijekova utječe na rezultate studije (188). Daljnja istraživanja potrebna su kako bi se analizirala učinkovitost proloterapije primijenjene u različitim vremenskim intervalima u kombinaciji s fizikalnom terapijom. U svim istraživanjima zabilježena su poboljšanja u rezultatima razine boli i funkcije u usporedbi s početnim vrijednostima, ali korišteni su vrlo heterogeni alati za mjerenje ishoda (162, 163, 165, 187, 190)

U ranijem sustavnom pregledu iz 2016. godine o proloterapiji za OA koljena (191) uključena su 4 istraživanja s 258 uključenih ispitanika. Autori su upozorili da je teško interpretirati trenutne dokaze, osobito u pogledu sigurnosti, zbog kliničkih različitosti između dostupnih studija, ograničenog broja istraživanja te relativno male veličine ispitivanog uzorka (191), te zbog prisutnosti ko intervencija (192).

Sigurnost primjene proloterapije za OA je još jedno otvoreno pitanje. Prethodno je uočeno da proloterapija može izazvati prolazne nuspojave (192). Međutim, analiza ishoda sigurnosti u istraživanjimaa uključenim u ovaj sustavni pregled o proloterapiji za OA nije dala odgovor na to otvoreno pitanje budući da je samo nekolicina istraživanja prijavila podatke o sigurnosti, odnosno nuspojavama.

Unatoč pozitivnom učinku proloterapije koji je opisan u analiziranim RCT-ovima, riječ je o dokazima vrlo niske kvalitete o koristima proloterapije za OA zbog brojnih ograničenja koja su uočena u analizi dostupnih istraživanja, uključujući vrlo mali broj sudionika i znatan rizik

od pristranosti. Sva istraživanja imala su injekcijski komparator, a RCT-ovi koji obrađuju tu temu bi trebali imati i kontrolne skupine u istraživanjima bez injekcijskog komparatora. Smatra se da bi na krajnje rezultate mogao imati učinak kontak iglom na kost i pritisak koji nastaje uslijed ubrizgavanja volumena otopine, što može dati slične rezultate bez obzira na sredstvo koje se ubrizgava. Kontrolne injekcije treba neovisno ispitati kako bi imali odgovarajuću procjenu njihovog učinka (160).

Buduća istraživanja o proloterapiji za OA trebala bi uključivati veći broj ispitanika. Niti jedno od uključenih istraživanja nije imalo više od 50 sudionika u skupini. U literaturi je predloženo da takva istraživanja uopće ne bi trebalo uključivati u sustavne preglede jer se smatra da mnogi sustavni pregledi ne pridonose kvaliteti dokaza, odnosno promiču nedovoljno kvalitetna istraživanja time što uključuju mala nepouzdana istraživanja kao dio analize dostupnih dokaza (193). Suprotno je mišljenje kako uključivanje malih istraživanja, iako frustrirajuće jer autore tjera na zaključak da ne postoji dovoljno dokaza, ipak ima važnu ulogu u sintezama dokaza jer ukazuje na manjkavosti postojećih istraživanja i daje važne smjernice za praksu i buduća istraživanja (194). Sustavni pregled proveden u okviru ove disertacije je upravo takav primjer. Uključene studije nisu bile samo male po veličini uzorka, već su se bile i vrlo raznolike u smislu analiziranih intervencija i komparatora, što onemogućava kvalitetnu sintezu dokaza pomoću meta-analize. Niti jedan od parova analiziranih intervencija nije ispitan u više od jednog istraživanja. Stoga bi istraživačka zajednica zainteresirana za ovu temu trebala posvetiti više napora kako bi proizvela kvalitetne dokaze o navedenoj temi.

8.2. Korištenje osnovnog skupa ishoda u pokusima o osteoartritisu

Metodološko istraživanje o ishodima i mjerama ishoda koji se koriste u kliničkim pokusima o osteoartritisu pokazalo je dodatne manjkavosti postojeće literature. Iako postoji preporučeni skup ishoda koji bi se u takvim ispitivanjima trebao koristiti, rezultati ove disertacije pokazuju da ih se autori ne pridržavaju. Dok je bol bila analizirana u gotovo svim analiziranim istraživanjima, 84% istraživanja je analiziralo tjelesnu funkciju, samo jedna petina istraživanja je analizirala globalnu procjenu bolesnika i samo trećina istraživanja koji su trajali godinu dana ili dulje je koristila radiološku dijagnostiku zglobova kao ishod. Ti su rezultati zabrinjavajući jer je OMERACT preporučio COS za OA još 1997. godine (167) tako da su istraživači koji su objavili RCT-ove od 2012. do 2017. godine imali dovoljno vremena

da prilagode svoje ustroje istraživanja prema preporučenom COS-u te da ih planiraju i prijavljuju u skladu s tim.

Istraživači su u analiziranim studijama koristili brojne različite domene ishoda i mjere ishoda. Postojanje COS-a ne znači da bi istraživači trebali koristiti samo domene ishoda koje se preporučuju unutar COS-a; umjesto toga, ispitivači bi trebali koristiti COS kao osnovu, ali uz COS i sve druge ishode koje smatraju relevantnima. Ponekad ne mora biti primjereno koristiti COS, ali u tim slučajevima istraživači bi trebali objasniti zašto COS nije korišten (166). Među skupinom istraživanja koja su analizirana u okviru ove disertacije niti jedan rukopis nije spomenuo razlog zbog kojeg se relevantni COS nije koristio. Čak i među onim rijetkim istraživanjima koja su izričito spominjala da su koristili OMERACT COS, samo su dva od pet zapravo koristila sve preporučene osnovne ishode sukladno trajanju njihova istraživanja. Prethodno je već objavljeno da spominjanje COS-a u radu ne znači nužno da su ga autori zapravo i koristili (195).

Nedostatak pridržavanja preporučenom COS-u smanjuje usporedivost istraživanja i mogućnost smislene meta-analize. Međutim, čak ni striktno praćenje COS-a nije dovoljno jer je poznato da čak i korištenje istih ishoda ne može dati usporedive podatke ako istraživači ne koriste iste mjere ishoda, odnosno ako isti ishod ne mjere na isti način (168, 169). U tu svrhu analizirali smo i koje su mjere ishoda korištene u okviru četiri OMERACT-ova ishoda i utvrdili smo da su autori u analiziranim pokusima koristili mnoštvo različitih mjera ishoda, što često onemogućuje izravne usporedbe rezultata pojedinih istraživanja.

Iskorak u upotrabi COS-a opisan je u drugim područjima istraživanja. Kirkham i suradnici pokazali su da je odabir ishoda u RCT-ovima o reumatoidnom artritisu (RA) poboljšan u posljednjih pedeset godina (196). Cjelokupno korištenje COS-a za RA bilo je učestalije nakon objave njihovog rada. Također su pokazali da je uporaba COS-a za RA bila manje učestala u istraživanjima kraćima od 52 tjedna (196). Bautista-Molano i suradnici su analizirali prihvaćanje Procjene Međunarodnog društva za spondiloartritis (*engl. Assessment of SpondyloArthritis international Society;* ASAS) / OMERACT osnovnog skupa i kriterija odgovora za ankilozantni spondilitis (AS) u RCT-ovima (197). Oni su također pronašli poboljšanje u učestalosti korištenja osnovnih ishoda nakon objavljivanja rada o ASAS / OMERACT(197). Obje te studije upućuju na to da unatoč uočenim poboljšanjima, još uvijek ima prostora za poboljšanje u pogledu korištenja COS-a. Intervencije za poboljšanje prihvaćanja korištenja preporučenih domena ishoda i mjera ishoda su stoga dobrodošle;

primjerice, autori bi se mogli poticati da koriste COS i preporučene mjere ishoda u vrijeme registracije protokola istraživanja (198).

Ishodi sigurnosti su bili objavljeni samo u 65% analiziranih radova, što je teško razumjeti. Praćenje sigurnosti pacijenta tijekom kliničkih ispitivanja je ključna komponenta ispitivanja intervencije. Cilj praćenja sigurnosti u istraživanjima je prepoznati, procijeniti, umanjiti rizike te na odgovarajući način upravljati rizicima. Za ispitivanje farmakoloških intervencija regulatorna tijela stavljaju veliki naglasak na planiranje upravljanja rizicima, procjene rizika i strategije smanjenja pojave rizika (199).

Ograničenje metodološkog istraživanja o pridržavanju preporučenim mjerama ishoda je oslanjanje na analiziranje ishoda i mjera ishoda koji su objavljeni u radovima objavljenima u stručnoj literaturi. Moguće je da su neki istraživači prvotno planirali različite ishode i mjere ishoda, ali ih na kraju nisu objavili. U tom smislu, moglo bi se analizirati registrirane protokole za ova istraživanja i usporediti domene ishode i mjere ishoda koje su registrirane s onima koje su objavljene u radu. Potencijalno ograničenje tog pristupa je naš rezultat da je samo 57% analiziranih istraživanja u radu navelo informaciju da je protokol RCT-a registriran. Druga ograničenja mogu biti to da smo uključili samo studije objavljene na engleskom jeziku, to da smo se usredotočili samo na posljednje petogodišnje razdoblje i to što nismo analizirali korištenje COS-a za OA šake. Razlog zbog kojeg smo odabrali zadnje petogodišnje razdoblje je to što smo htjeli analizirati novija istraživanja, koja su imala dovoljno vremena od objavljivanja COS-a da bi autori mogli ustrojiti svoj pokus po njima, dovršiti ga i objaviti. Analiziranje svih pokusa o OA koja su objavljena u posljednjih dvadeset godina proteklih od objavljivanja COS-a moglo bi pružiti sliku o promjenama korištenja COS-a tijekom vremena, ali to nije bio cilj našeg istraživanja. Analiza COS-a za OA šake nije uključena jer se preporuke COS-a iz 1997. godine za OA šake više ne koriste, a nove preporuke su objavljene 2015. godine. Budući da smo uključili pokuse objavljene do srpnja 2017. godine, smatrali smo da razdoblje od 2 godine nije vremenski dovoljno za osmisliti, provesti i objaviti rezultate istraživanja. Ross i suradnici su pokazali da je u prosjeku potrebno dvije godine od završetka istraživanja do objavljivanja rezultata ispitivanja (200). Uzimajući u obzir dodatno vrijeme potrebno za osmišljavanje i provođenje istraživanja, postaje očigledno da bi moglo proći jako puno vremena od objave COS-a do realnog odraza njegovog prihvaćanja u objavljenoj literaturi. To je bio glavni razlog za uključivanje u analizu samo novijih RCT-ova.

Nadaljem u ovom istraživanju analizirana su sva ispitivanja opisana kao RCT, bez obzira na fazu jer vrlo malo pokusa opisuje u objavljenom radu fazu kliničkog istraživanja. Samo 16 od 334 analizirana istraživanja opisalo je u radu fazu istraživanja, a samo sedam je opisano kao istraživanje faze III. Stoga bi se moglo tvrditi da COS koji smo koristili kao referentni standard možda nije primjenjiv u svim ispitivanjima u našoj skupini. U tom smislu naša se studija može smatrati analizom ishoda i mjera ishoda u objavljenim RCT-ovima, a ne samo u istraživanjima faze III. Ako bi se nastojalo napraviti analizu samo RCT-ova koji su u objavljenom radu opisani kao istraživanja faze III, ta bi analiza bila ograničena na zanemarivo mali broj istraživanja.

Nadalje, za potrebe ovog istraživanja pretražen je samo PubMed te je moguće da su neka istraživanja ispuštena, jer nismo ručno pretražili sve časopise koji su eventualno mogli objaviti takva istraživanja.

8.3. Pristranost zbog selektivnog izvještavanja u kliničkim pokusima o osteoartritisu

Prema našim saznanjima, ovo je prvo takvo istraživanje na pokusima iz područja OA. U polju ortopedije uspjeli smo pronaći samo jedno prethodno istraživanje koje je spominjalo ORB; istraživanje Rongena i Hannika usporedilo je registrirane i objavljene rezultate u istraživanjima o ortopedskim kirurškim intervencijama. Otkrili su da je malo ortopedskih kirurških istraživanja prikazalo informaciju o registraciji ispitivanja, a još je manji broj tih ispitivanja bio na odgovarajući način registriran. Osim toga, pokazali su visoku nedosljednost između registriranih primarnih mjera ishoda i onih objavljenih u radovima (201).

Zhang i suradnici su objavili 2017. godine rad o pristranosti zbog selektivnog prikaza informacija u RCT-ovima (faze III) objavljenim u četiri vodeća biomedicinska časopisa, uključujući New England Journal of Medicine, Lancet, Journal of the American Medical Association i BMJ, koji su imali dostupne protokole (202). Od 299 odgovarajućih RCT-ova, 8,4% je imalo određene nedosljednosti u primarnim ishodima između protokola i publikacije. Uočili su sljedeće nedosljednosti: primarni ishodi iz protokola objavljeni su kao sekundarni ishodi u publikaciji, potpuno novi primarni ishodi objavljeni su u publikaciji te različitost vremenskih točaka mjerenja primarnih ishoda u publikaciji u usporedbi s protokolom. Kada su istraživanja s nedosljednosti u primarnim ishodima detaljnije analizirana, utvrđeno je da je

60% njih imalo nedosljednosti koje su pogodovale statistički značajnijim rezultatima (202).

Istraživanje Zhanga i suradnika bilo je posebno usmjereno na istraživanja s objavljenim protokolima, ali su našli da je od 447 odgovarajućih RCT-ova (faze III) bilo 299 s dostupnim protokolima; od tih 299 istraživanja, 244 su imala priložene protokole, 49 je prethodno objavilo protokol, a 6 je imalo protokol koji je dostupan putem linkova uključenih u tekst publikacije. Time je izostavljeno 148 (33%) istraživanja jer nisu imala priložene protokole, jer su linkovi na protokol bili nedostupni ili zastarjeli,te u dva slučaja nije bilo protokola na engleskom jeziku (202). Ti rezultati ukazuju da čak i kad je riječ o četiri vodeća biomedicinska časopisa, i pokusima objavljenima relativno nedavno, od siječnja 2012. do lipnja 2015., nije bilo moguće analizirati potencijalnu pristranost pri odabiru podataka koji će se objaviti zbog nedostatka protokola istraživanja.

Registracija istraživanja je vrlo važna zbog transparentnosti i praćenja potencijalne pristranosti pri objavljivanju, pristranosti u prkazu pojedinih rezulata i ORB-a. Stoga, od 2005. godine, Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (*engl. International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE)) zahtijeva od istraživača prospektivnu registraciju protokola u javno dostupnim registrima kao preduvjet za objavljivanje istraživanja (203). Međutim, u biomedicinskim časopisima se još uvijek objavljuju brojni klinički pokusi bez spominjanja registracije protokola, a čak i kada su protokoli objavljeni, rezultati nisu nužno objavljeni sukladno registriranom protokolu (204, 205). Unatoč postavljenim standardima u cilju unapređenja prospektivnog registriranja kliničkih istraživanja i njihove transparentnosti, primjerice, manje od 15% istraživanja u psihijatriji je prospektivno registrirano i objavljeno bez naknadnih promjena u primarnim ishodima (206).

Jedan od zaključaka istraživanja Zhanga i suradnika bio je da njihovi rezultati možda ne prikazuju stanje u drugim poljima istraživanja obzirom da su se oni usmjerili samo na četiri opća biomedicinska časopisa. Ciljane analize ORB-a provedene su u nekoliko različitih specijaliziranih područja znanosti. Rankin i suradnici analizirali su istraživanja iz časopisa o pretilosti objavljenih od 2013. do 2015. i izvijestili da postoji 15% nedosljednosti u glavnim ishodima između registriranog protokola i publikacije (207). Bradley i suradnici su utvrdili da je registrirano 60% psihoterapijskih istraživanja objavljenih između 2010. i 2014., od kojih je 24% prospektivno registrirano; samo 12% je bilo ispravno registrirano i objavljeno, a od tih je više od polovice objavilo dokaze o selektivnom izvještavanju rezultata (204).

Rhagav i suradnici analizirali su onkološka istraživanja objavljena 2012. godine u visoko rangiranim časopisima i utvrdili da je u 12% analiziranih istraživanja postojala razlika između planiranih i objavljenih primarnih ishoda (208).

8.4. Obilježja analiziranih pokusa o osteoartritisu

Osim analize glavnih istraživačkih ciljeva u okviru ove disertacije, sekundarni rezultat provedenih analiza jest uvid u općenita obilježja kliničkih pokusa iz područja osteoartritisa, U analiziranim pokusima je samo jedna petina intervencija za OA trajala jednu godinu ili duže. OA je kronična bolest i vrlo je problematično da neka istraživanja koja ispituju intervencije za OA prate pacijente samo tijekom jednog dana, tj. neposredno prije i nakon intervencije. Kod kratkotrajnih istraživanja postavlja se pitanje koliko dugo može trajati učinak liječenja i kada će taj učinak prestati. Iz tog razloga, istraživači bi se trebali potruditi da osmisle istraživanja o OA koja će duže pratiti sudionike.

Većina RCT-ova imala je malen uzorak, s medijanom od 37 sudionika u svakoj skupini. Najmanje istraživanje imalo je ukupno šest sudionika; po dva ispitanika u svakoj od tri skupine. Ovakav komentar o malom uzorku može se kritizirati kao načelno donošenje prosudbe o potrebnoj veličini uzorka bez uvida u formalnu analizu snage istraživanja, ali je teško vjerovati da se većina hipoteza o učinku liječenja može dokazati s tako malim brojem sudionika.

Iako bi se RCT-ovi trebali prospektivno registrirati u javno dostupnim registrima kliničkih istraživanja kako bi se mogla uzeti u obzir za objavljivanje u časopisima (203), rezultati ove disertacije ukazuju na loše pridržavanje i autora i časopisa tom zahtjevu. Pronašli smo da je nešto više od polovice analiziranih istraživanja spomenulo registraciju protokola. Svakako, valja napomenuti da nespominjanje registracije ne mora nužno značiti i nedostatak registracije; teoretski, ta su istraživanja mogla imati registrirane protokole, a da to autori nisu spomenuli u radu, ali ta hipoteza u ovoj disertaciji nije ispitana. Iako autori možda nisu svjesni nužnosti registracije istraživanja, nije jasno zašto urednici časopisa dopuštaju objavljivanje istraživanja koja se ne pridržavaju tog pravila.

Naše istraživanje provedeno je unutar područja istraživanja konzervativnih (nekirurških) terapija za OA, ali je potvrdilo prethodne rezultate iz drugih biomedicinskih područja: gotovo

polovica analiziranih istraživanja ili nije spomenula registraciju protokola ili se spomenuti protokol nije mogao pronaći. U gotovo polovici istraživanja promjenjen je primarni ishod u publikaciji u odnosu na protokol. Istraživači moraju biti svjesni da takvi rezultati mogu negativno utjecati na povjerenje u objavljene ishode istraživanja. Selektivno izvještavanje rezultata iskrivljuje kliničke rezultate i ograničava dostupnost rezultata potrebnih za sintezu dokaza, u vidu sustavnih pregleda. Dosljedno korištenje ishoda i njihovo objavljivanje je vrlo važno za međusobnu usporedivost istraživanja (209-212).

Prekomjerno prikazivanje pozitivnih rezultata, odnosno rezultata koje bi sponzori i autori željeli dobiti, je neodgovorno i potencijalno opasno. Nadalje, neobjavljivanje provedenih istraživanja ozbiljan je problem. Registracija protokola je jedan od načina praćenja jesu li protokoli označeni kao dovršeni, a naknadno nisu objavljeni. Osim toga, neka se istraživanja predstavljaju na kongresima, a njihovo naknadno praćenje pokazuje da mnogi od RCT-ova prezentiranih na kongresima nisu naknadno objavljeni kao cjeloviti tekst, a od onih koji jesu objavljeni često postaje velike nedosljednosti u odnosu na prethodno objavljene sažetke, uključujući i kvalitativne i kvantitativne razlike (213).

Nismo pronašli da je učestalost promjena u primarnim ishodima učinkovitosti bila češća kod istraživanja farmakoloških intervencija, niti kod istraživanja financiranih od strane industrije, niti kod istraživanja autora koji su prijavili financijski sukob interesa koji se odnosi na sponzora. Te promjene ishoda bile su češće u istraživanjima financiranim iz neprofitnih izvora. Taj rezultat ukazuje da je potrebno više truda da bi se istražilo zašto autori istraživanja naknadno mijenjaju ishode, ako nemaju financijskog interesa u tome. Nije jasno ni zašto promjene ishoda ne zabilježe u registriranom protokolu. Također, može se tvrditi da nisu sve nedosljednosti između protokola i publikacija iste, te da neke izmjene mogu čak biti i opravdane. Međutim, u tom slučaju autori bi trebali u svojoj publikaciji elaborirati zašto su napravili izmjene, a takvih objašnjenja nismo našli u našem istraživanju.

Vrlo rasprostranjena pristranost u objavljivanju i pristranost pri odabiru rezultata koji će se prikazati, uključujući ORB, mogu se riješiti intervencijama na različitim razinama. Istraživanja koja smo analizirali objavljena su recenziranim časopisima, što ukazuje da urednici i / ili recenzenti nisu primijetili da se u istraživanju nije spomenula registraciju protokola, te da rezultate nisu usporedili s objavljenim protokolom. Etička povjerenstva i sponzori bi trebali zahtijevati obveznu registraciju protokola prilikom donošenja odluka o odobravanju protokola novih kliničkih pokusa i odobravanju njihova financiranja.

9. ZAKLJUČAK

9.1. Proloterapija za osteoartritis

Zaključak sustavnog preglednog članka je da smo pronašli nekoliko malih, kliničkih istraživanja niske kvalitete koja nude ograničene dokaze o opravdanoj upotrebi proliferativne injekcijske terapije u liječenju OA. Ta istraživanja ne pružaju odgovore o tome koja je proloterapijska otopina od analiziranih najbolja, o optimalnoj učestalosti primjene ili o optimalnim ko-intervencijama. Međutim, oni pružaju preliminarne podatke koji pokazuju da bi istraživači trebali provesti nova istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti proliferativne injekcijske terapije u liječenju OA u odraslih primjenom validiranih mjera i varijabli kao što su optimalni postupak pripreme, protokoli liječenja, mjesto i vrijeme ubrizgavanja, optimalno doziranje proloterapijskih otopina, komparatori, odgovarajuće trajanje liječenja i trajanje praćenja pacijenata. Sigurnost i zadovoljstvo ispitanika bi također trebalo proučavati u budućim istraživanjima o proloterapiji za OA.

9.2. Osnovni skup ishoda u kliničkim pokusima o osteoartritisu

Zaključak primarnog metodološkog istraživanja o korištenju COS-a u kliničkim pokusima o OA jeste da većina istraživača ne koristi sve kliničke ishode koje preporučuje OMERACT, čime se onemogućuju izravna usporedba analiziranih metoda liječenja i otežava procjena njihovog učinka. Nadalje, većina analiziranih istraživanja temelji se na malim uzorcima, čime se dovodi u pitanje valjanost zaključaka. Također je zaključeno kako većina analiziranih istraživanja ima relativno kratko razdoblje praćenja, zbog čega je upitna procjena o učinkovitosti i sigurnosti istraživane terapije, te primjenjivost rezultata na kroničnu bolest kao što je OA. Nužne su intervencije za poboljšanje ustroja kliničkih istraživanja u području OA.

9.3. Pristranost zbog selektivnog izvještavanja u kliničkim pokusima o osteoartritisu

Zaključak ovog primarnog metodološkog istraživanja o opsegu ORB u kliničkim pokusima o OA jeste da navedena istraživanja učestalo ne registriraju protokol, odnosno ne navode registraciju u registru kliničkih istraživanja čime se dovodi u pitanje vjerodostojnost plana analize i otvara mogućnost nastanka ORB-a. Analizom studija koje su registrirane i koje se mogu pratiti dokazana je visoka prevalencija nedosljednosti između protokola i publikacije, te učestale pristranosti izvještavanja ishoda. Ti rezultati smanjuju povjerenje u objavljene ishode i vrijednost ispitivanja. Istraživačka zajednica treba uložiti više napora kako bi spriječila neregistriranje protokola i selektivno izvještavanje.

10. SAŽETAK

Uvod: Klinička ispitivanja često nisu usporediva jer koriste drugačije ishode, drugačiji ustroj istraživanja ili ne opisuju planirane ishode. Kao primjer heterogenih istraživanja mogu se navesti klinički pokusi o proloterapiji za liječenje osteoartritisa (OA). Osnovni skup ishoda (engl.*Core Outcome Set;* COS) je minimalni skup ishoda (domena) koji treba mjeriti i objavljivati u kliničkim ispitivanjima. Selektivno izvještavanje pojavljuje se kada autori preferiraju objavljivanje zanimljivih ili pozitivnih rezultata istraživanja, a pristranost izvještavanja ishoda (engl. *Outcome Reporting Bias*; ORB) kada se neki ishodi koji su planirani u protokolu istraživanja naknadno ne prijavljuju ili se prijavljuju djelomično.

Cilj: Disertacija se sastoji od tri rada. Cilj sustavnog pregleda bio je analizirati randomizirana klinička istraživanja (engl. randomized controlled trial; RCT) o učinkovitosti i sigurnosti proliferativne injekcijske terapije (proloterapije) za liječenje OA. Cilj drugog istraživanja bio je analizirati ishode, učestalost korištenja COS-a objavljenih u inicijativi Mjere ishoda u reumatologiji (engl. *Outcome Measures in Rheumatology*; OMERACT), mjere ishoda za koje preporučuje OMERACT COS, trajanje i veličinu RCT-ova o nekirurškim intervencijama za OA. Cilj trećeg istraživanja bio je analizirati ORB u RCT-ovima o konzervativnim intervencijama za OA uspoređujući registrirane protokole i objavljene rukopisa, kao i analiza povezanosti između načina financiranja istraživanja i vrste intervencije, te pristranosti izvještavanja ishoda u tim RCT-ovima.

Metode: U sustavnom pregledu literature pretražene su baze CENTRAL, Embase i Medline baze. Dvoje istraživača, neovisno jedno u drugom, su proveli pretraživanje i ekstrakciju podataka. RCT-ovi su procijenjeni Cochraneovim instrumentom za procjenu rizika od pristranosti. Analzirani su vrsta liječenja, ustroj istraživanja, doziranje, ishodi uspješnosti i ishodi sigurnosti. Protokol je registriran u PROSPERO (CRD42016035258).

U drugom istraživanju pretražen je PubMed i analizirani su RCT-ovi o nekirurškim intervencijama za OA objavljeni od lipnja 2012. do lipnja 2017. Izdvojili smo podatke o vrsti ispitivanja, korištenju OMERACT COS-a, ishodima učinkovitosti, sigurnosnim ishodima, mjerama ishoda koje se koriste za procjenu COS-a, trajanje i veličinu uzorka.

U trećem istraživanju uključili smo RCT-ove koji su objavljeni u časopisima i analizirali bilo

koju vrstu konzervativne (nekirurške) intervencije u liječenju OA ljudi, a koji su registrirani u javnom registru kliničkih ispitivanja i imaju jedinstvenu registracijsku oznaku. Izdvojili smo podatke vezane uz ORB, vrstu financiranja i intervenciju.

Rezultati: U sustavni pregled uključeno je sedam RCT-ova s ukupno 393 pacijenta raspona godina od 40 do 75 i prosječnom duljinom trajanja bolova od 3 mjeseca do 8 godina. Trajanje praćenja pacijenata je bilo od 12 tjedana da 12 mjeseci. Istraživanja su analizirala OA koljena (N=5), prvog metakarpalnog zgloba (N=1) i zglobova prstiju (N=1). Korišteno je više vrsta proloterapije: dekstroza je bila najčešće korišten iritirajući agens. Sve studije su dovele do zaključka da je proloterapija bila uspješna u liječenju OA. Nije bilo prijavljenih neželjenih nuspojava liječenja. Studije su imale značajna metodološka ograničenja.

Drugo istraživanje je pokazalo kako se među 334 analizirana ispitraživanja,cjelokupni OMERACT COS koristio u 14% ispitivanja. Viši medijan učestalosti primjene OMERACT COS-a pronađen je u ispitivanjima koja su opisana kao faza III, te ispitivanja farmakoloških intervencija s praćenjem ≥ 1 godine, ali oboje sa širokim rasponom korištenja COS-a. Istraživači su koristili brojne različite mjere ishoda za analizu ključnih (domena) ishoda: 50 različitih mjera ishoda za bol, 74 za fizičku funkciju, 9 za globalnu procjenu pacijenta i 5 za radiološku dijagnostiku.

Treće istraživanje pokazuje kako je ukupno 190 (57%) od 334 analiziranih RCT-ova navelo da je ispitivanje registrirano, pri čemu 4 protokola nije bilo moguće pronaći. U 48% istraživanja smo utvrdili odstupanja između protokola i objavljenog rada u broju, vrsti ili vremenskim točkama primarnih ishoda učinkovitosti. Znatno manje razlike u primarnim ishodima učinkovitosti nađene su u istraživanjima koja su financirali komercijalni sponzori i u istraživanjima farmakoloških intervencija.

Zaključak: Ograničeni dokazi iz studija niske kvalitete ukazuju na pozitivne učinke proloterapije u liječenju OA. Broj pacijenata u ovim studijama bio je premalen da bi dao pouzdane dokaze. Suboptimalna primjena preporučenih COS-a i heterogenost mjera ishoda smanjuje kvalitetu i usporedivost istraživanja o OA-u, te ometa pri donošenju zaključaka o učinkovitosti i komparativnoj učinkovitosti ne-kirurških intervencija. Poboljšanje ustroja studija u ovom području bi bilo korisno. Istraživanja o nekirurškim (konzervativnim) intervencijama za OA učestalo ne registriraju protokol, imaju visoku prevalenciju nedosljednosti između protokola i publikacije, te učestale pristranosti izvještavanja ishoda.

Ovi nalazi smanjuju povjerenje u objavljene ishode i vrijednost ispitivanja. Istraživačka zajednica treba uložiti više napora kako bi spriječila neregistriranje protokola i selektivno izvještavanje.

10. SUMMARY

Introduction: Clinical trials are often not comparable because they use different outcomes, outcome measures, and study designs, and often do not report all outcomes that were measured. Trials about prolotherapy for osteoarthritis (OA) are showing such heterogeneity. Core outcome set (COS) is the minimum set of outcome domains that should be measured and reported in clinical trials. Selective reporting occurs when study authors preferentially publish interesting or positive research findings, and outcome reporting bias (ORB) when some outcomes that were planned in a study protocol are subsequently not reported or are partially reported.

Objectives: This doctoral thesis consists of three studies. Te aim of a systematic review was to synthesize evidence from randomized controlled trials (RCTs) about efficacy and safety of proliferative injection therapy (prolotherapy) for treatment of OA. The aim of the second study was to analyze outcome domains, prevalence of use of COS published by Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) initiative, outcome measures for outcome domains recommended by OMERACT COS, duration and size of RCTs testing non-surgical interventions for OA. The aim of the third study was to analyze ORB in RCTs about conservative interventions for OA by comparing registered protocols and published manuscripts, as well as association between study funding type, and intervention type, and outcome reporting bias in those RCTs.

Methods: In a systematic review, CENTRAL, Embase and MEDLINE were searched. Two reviewers independently conducted screening and data extraction. RCTs were assessed with Cochrane risk of bias tool. Type of treatment, study design, dosing, efficacy outcomes and safety outcomes were analyzed. Protocol was registered in PROSPERO (CRD42016035258). In the second study, we searched PubMed and analyzed RCTs about non-surgical interventions for OA published from June 2012 to June 2017. We extracted data about trial type, use of OMERACT COS, efficacy outcome domains, safety outcome domains, outcome measures used for COS assessment, duration and sample size. In the third study we analyzed RCTs that were published in a peer-review journal and analyzed any type of conservative intervention for treatment of OA in humans that reported in the manuscript registration in a public clinical trial registry and provided unique registration identifier. We extracted data indicating ORB, type of funding and intervention.

Results: In systematic review, seven RCTs were included, with 393 participants aged 40 to 75 years and mean OA pain duration from 3 months to 8 years. Follow-up was 12 weeks to 12 months. Studies analyzed OA of the knee joint (N=5), first carpometacarpal joint (N=1) and finger joints (N=1). Various types of prolotherapy were used; dextrose was the most commonly used irritant agent. All studies concluded that prolotherapy was effective treatment for OA. No serious adverse events were reported. The studies had considerable methodological limitations.

In the second study, among 334 analyzed trials, complete OMERACT-recommended COS was used by 14% of trials. Higher median prevalence of using OMERACT COS was found in trials explicitly described as Phase III, and trials of pharmacological interventions with follow up ≥ 1 year, but both with wide range of COS usage. Trialists used numerous different outcome measures for analyzing core outcome domains: 50 different outcome measures for pain, 74 for physical function, 9 for patient global assessment and 5 for imaging.

In the third study, in 190 (57%) of 334 included RCTs it was indicated in the manuscript that a trial was registered, but for 4 trials protocol was untraceable. In 48% of trials we found discrepancies in number, type or time point of primary efficacy outcome between protocol and manuscript. Significantly less discrepancies in primary efficacy outcomes were found in trials funded by a commercial sponsor and trials of pharmacological interventions.

Conclusion: Current data from trials about prolotherapy for OA should be considered preliminary and future high-quality trials on this topic are warranted. Suboptimal use of recommended COS and heterogeneity of outcome measures is reducing quality and comparability of OA trials and hinders conclusions about efficacy and comparative efficacy of non-surgical interventions. Interventions for improving study design of trials in this field would be beneficial. Trials about conservative therapies for OA have high prevalence of discrepancies between protocol and publication, and frequent outcome reporting bias. These findings are reducing confidence in reported outcomes and validity of trials. Research community should make more effort to prevent non-registration of protocols and selective reporting.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: **Mišo Krstičević, dr. med.**

Adresa: Biokovska obala 27, 20340 Ploče, Hrvatska

e-mail: misokrsticevic87@gmail.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 13. ožujka, 1987, Oberhausen, SR Njemačka

SAŽETAK

- Iskustvo u medicinskim istraživanjima
- Iskustvo u radu sa pacijentima
- Pouzdana, marljiva i odgovorna osoba
- Profesionalni cilj: daljnja edukacija i napredovanje

ŠKOLOVANJE

Datum	2012.-
Mjesto	Split, adresa: Šoltanska 2
Ustanova	Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu
Zvanje	Doktorand

Datum	2005.-2011.
Mjesto	Split, adresa: Šoltanska 2
Ustanova	Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu
Zvanje	Doktor medicine

Datum	2001.-2005.
Mjesto	Ploče, adresa: Tina Ujevića 2
Ustanova	Srednja škola Fra Andrije Kačića Miošića
Zvanje	Gimnazijalac; opća gimnazija

RADNO ISKUSTVO

Datum	lipanj 2014-
Ustanova zaposlenja	KBC Split
Naziv radnog mjesta	Specijalizant ortopedije i traumatologije
Područje rada	medicina

Datum	siječanj 2013.- svibanj 2014
Ustanova zaposlenja	Zavod za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije
Naziv radnog mjesta	liječnik
Područje rada	medicina

Datumi	prosinac 2011.-2012.
Ustanova zaposlenja	OB Šibenik
Naziv radnog mjesta	pripravnik
Funkcija	Usavršavanje kliničkih medicinskih vještina
Područje rada	medicina

JEZICI

Hrvatski

Engleski

TEČAJEVI I KONGRESI

1. Kako napisati znanstveno-stručni rad: od ideje do publikacije, 13. lipnja 2012., Split,
2. Vještina medicinske edukacije i znanstvenog rada, 6.-8, 2012. prosinca, Split,
3. Seefort; Forum on Orthopaedics and Traumatology; Dubrovnik, Travanj 2015.
4. A la Carte; Spine; Zagreb, Listopad 2015.
5. A la Carte; Wrist and Elbow; Zagreb, Listopad 2016.
6. AOTrauma Course; Basic Principles of Fracture Management; Zagreb, Studeni 2016
7. Seefort; Forum on Orthopaedics and Traumatology Dubrovnik, Travanj 2017.
8. AOTrauma Course; Advanced Principles of Fracture Management; Zagreb, Studeni 2016

TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Iskustvo u laboratorijskom istraživanju te organizaciji i provedbi preglednih članaka
Iskustvo u terenskom i kliničkom, te hitnom i elektivnom radu sa pacijentima
Poznavanje kompjuterskih programa Microsoft Windows, Microsoft Office, End Note

NAGRADE

Dekanova nagrada Medicinskog fakulteta u Splitu, 2011

RADOVI

1. **Krsticevic M**, Dosenovic S, Dimcea DAM, Jedzrejewska D, Marques Lameirao AC, Santos Almeida E, Jelicic Kadic A, Jeric M, Boric K, Puljak L. Outcome domains, outcome measures and characteristics of randomized controlled trials testing non-surgical interventions for osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*. 2019. pii: jrheum.180985. doi: 10.3899/jrheum.
2. **Krsticevic M**, Jeric M, Dosenovic S, Jelicic Kadic S, Puljak L. Proliferative injection therapy for osteoarthritis: a systematic review. International Orthopaedics. 2017;41(4):671-679.

12. LITERATURA

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(7):1323-30. Epub 2014/02/21.
2. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis care & research. 2012;64(4):465-74. Epub 2012/05/09.
3. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Costs of osteoarthritis: estimates from a geographically defined population. The Journal of rheumatology Supplement. 1995;43:23-5. Epub 1995/02/01.
4. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Clinics in geriatric medicine. 2010;26(3):355-69. Epub 2010/08/12.
5. Hadler NM. Knee pain is the malady--not osteoarthritis. Annals of internal medicine. 1992;116(7):598-9. Epub 1992/04/01.
6. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. American journal of public health. 1994;84(3):351-8. Epub 1994/03/01.
7. De Filippis L, Gulli S, Caliri A, Romano C, Munao F, Trimarchi G, et al. [Epidemiology and risk factors in osteoarthritis: literature review data from "OASIS" study]. Reumatismo. 2004;56(3):169-84. Epub 2004/10/08. Epidemiologia e fattori di rischio dell'osteoartrosi: review della letteratura e dati dal progetto OASIS.
8. Hiligsmann M, Cooper C, Guillemin F, Hochberg MC, Tugwell P, Arden N, et al. A reference case for economic evaluations in osteoarthritis: an expert consensus article from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;44(3):271-82. Epub 2014/08/05.
9. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. International orthopaedics. 2015;39(6):1211-7. Epub 2015/02/27.
10. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet. 2015;386(9991):376-87. Epub 2015/03/10.
11. Samson DJ, Grant MD, Ratko TA, Bonnell CJ, Ziegler KM, Aronson N. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. Evidence report/technology assessment. 2007(157):1-157. Epub 2007/12/20.
12. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. Lancet. 2012;380(9855):1768-77. Epub 2012/10/02.
13. DeFrances CJ, Podgornik MN. 2004 National Hospital Discharge Survey. Advance data. 2006(371):1-19. Epub 2006/05/18.
14. Conaghan PG. Osteoarthritis in 2012: Parallel evolution of OA phenotypes and therapies. Nature reviews Rheumatology. 2013;9(2):68-70. Epub 2013/01/09.
15. Trzeciak T, Richter M, Suchorska W, Augustyniak E, Lach M, Kaczmarek M, et al. Application of cell and biomaterial-based tissue engineering methods in the treatment of cartilage, menisci and ligament injuries. International orthopaedics. 2016;40(3):615-24. Epub 2016/01/15.
16. Tucker JD, Ericksen JJ, Goetz LL, Elmore LW. Should clinical studies involving "regenerative injection therapy," strive to incorporate a triad of outcome measures instead of only including clinical outcome measures? Osteoarthritis & Cartilage. 2014;22(6):715-7.
17. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the

prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis and rheumatism. 2008;58(1):26-35. Epub 2008/01/01.
18. Vincent TL. Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix. Current opinion in pharmacology. 2013;13(3):449-54. Epub 2013/02/23.
19. Agricola R, Heijboer MP, Roze RH, Reijman M, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, et al. Pincer deformity does not lead to osteoarthritis of the hip whereas acetabular dysplasia does: acetabular coverage and development of osteoarthritis in a nationwide prospective cohort study (CHECK). Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(10):1514-21. Epub 2013/07/16.
20. Agricola R, Waarsing JH, Arden NK, Carr AJ, Bierma-Zeinstra SM, Thomas GE, et al. Cam impingement of the hip: a risk factor for hip osteoarthritis. Nature reviews Rheumatology. 2013;9(10):630-4. Epub 2013/07/25.
21. Neogi T, Bowes MA, Niu J, De Souza KM, Vincent GR, Goggins J, et al. Magnetic resonance imaging-based three-dimensional bone shape of the knee predicts onset of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. Arthritis and rheumatism. 2013;65(8):2048-58. Epub 2013/05/08.
22. Felson DT, Niu J, Gross KD, Englund M, Sharma L, Cooke TD, et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. Arthritis and rheumatism. 2013;65(2):355-62. Epub 2012/12/04.
23. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Felson D, Guermazi A, Roemer F, et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(2):235-40. Epub 2012/05/03.
24. Harvey WF, Yang M, Cooke TD, Segal NA, Lane N, Lewis CE, et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. Annals of internal medicine. 2010;152(5):287-95. Epub 2010/03/03.
25. Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Siew T, Teichtahl AJ, Urquhart DM, et al. Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss, and joint replacement risk in knee osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 2012;64(12):3917-25. Epub 2012/11/30.
26. Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Bernsen RM, Verhaar JA, Koes BW. Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. Arthritis and rheumatism. 2003;49(2):228-36. Epub 2003/04/11.
27. Siebenrock KA, Kaschka I, Frauchiger L, Werlen S, Schwab JM. Prevalence of cam-type deformity and hip pain in elite ice hockey players before and after the end of growth. The American journal of sports medicine. 2013;41(10):2308-13. Epub 2013/08/06.
28. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, Neogi T, Curtis JR, Niu J, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(1):163-8. Epub 2009/01/17.
29. Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(11):1286-93. Epub 2011/09/03.
30. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. Arthritis. 2011;2011:203901. Epub 2011/11/03.
31. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(1):24-33. Epub 2009/09/16.
32. Zhang Y, Niu J, Felson DT, Choi HK, Nevitt M, Neogi T. Methodologic challenges in studying risk factors for progression of knee osteoarthritis. Arthritis care & research.

2010;62(11):1527-32. Epub 2010/07/10.
33. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TI. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. Journal of epidemiology and community health. 2012;66(8):678-83. Epub 2012/04/19.
34. Zeggini E, Panoutsopoulou K, Southam L, Rayner NW, Day-Williams AG, Lopes MC, et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. Lancet. 2012;380(9844):815-23. Epub 2012/07/06.
35. Hochberg MC, Yerges-Armstrong L, Yau M, Mitchell BD. Genetic epidemiology of osteoarthritis: recent developments and future directions. Current opinion in rheumatology. 2013;25(2):192-7. Epub 2012/12/20.
36. Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2016;59(5-6):333-9. Epub 2016/08/23.
37. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. Instructional course lectures. 2005;54:465-80. Epub 2005/06/15.
38. Burleigh A, Chanalaris A, Gardiner MD, Driscoll C, Boruc O, Saklatvala J, et al. Joint immobilization prevents murine osteoarthritis and reveals the highly mechanosensitive nature of protease expression in vivo. Arthritis and rheumatism. 2012;64(7):2278-88. Epub 2012/02/07.
39. Kim HA, Cho ML, Choi HY, Yoon CS, Jhun JY, Oh HJ, et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. Arthritis and rheumatism. 2006;54(7):2152-63. Epub 2006/06/28.
40. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chondrocyte innate immune myeloid differentiation factor 88-dependent signaling drives procatabolic effects of the endogenous Toll-like receptor 2/Toll-like receptor 4 ligands low molecular weight hyaluronan and high mobility group box chromosomal protein 1 in mice. Arthritis and rheumatism. 2010;62(7):2004-12. Epub 2010/05/28.
41. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2005;174(8):5016-23. Epub 2005/04/09.
42. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. Nature medicine. 2011;17(12):1674-9. Epub 2011/11/08.
43. Happonen KE, Saxne T, Aspberg A, Morgelin M, Heinegard D, Blom AM. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2010;62(12):3574-83. Epub 2010/08/26.
44. Sjoberg AP, Manderson GA, Morgelin M, Day AJ, Heinegard D, Blom AM. Short leucine-rich glycoproteins of the extracellular matrix display diverse patterns of complement interaction and activation. Molecular immunology. 2009;46(5):830-9. Epub 2008/10/31.
45. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, Chen H, Cole A, Im HJ, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: Potential role in osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 2005;52(8):2376-85. Epub 2005/07/30.
46. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB in human osteoarthritis chondrocytes. Rheumatology (Oxford, England). 2011;50(5):838-51. Epub 2010/12/22.
47. Weinans H, Siebelt M, Agricola R, Botter SM, Piscaer TM, Waarsing JH. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis. Bone. 2012;51(2):190-6. Epub 2012/02/22.
48. Cox LG, van Donkelaar CC, van Rietbergen B, Emans PJ, Ito K. Decreased bone tissue mineralization can partly explain subchondral sclerosis observed in osteoarthritis. Bone. 2012;50(5):1152-61. Epub 2012/02/22.
49. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, Gmitro AF, Krupinski EA, Schwartz SA, et al.

Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. Skeletal radiology. 2008;37(5):423-31. Epub 2008/02/16.
50. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12 Suppl A:S10-9. Epub 2003/12/31.
51. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. Annals of the rheumatic diseases. 1993;52(8):557-63. Epub 1993/08/01.
52. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour JP, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. Arthritis and rheumatism. 2012;64(4):1193-203. Epub 2011/10/29.
53. Zhu S, Zhu J, Zhen G, Hu Y, An S, Li Y, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. The Journal of clinical investigation. 2019;129(3):1076-93. Epub 2018/12/12.
54. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone. 2012;51(2):249-57. Epub 2012/03/06.
55. Bastow ER, Byers S, Golub SB, Clarkin CE, Pitsillides AA, Fosang AJ. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2008;65(3):395-413. Epub 2007/10/30.
56. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM, Gutierrez OM, Schwartz S, Robbins C, et al. CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. Nature genetics. 1999;23(3):319-22. Epub 1999/11/05.
57. Ludwig TE, McAllister JR, Lun V, Wiley JP, Schmidt TA. Diminished cartilage-lubricating ability of human osteoarthritic synovial fluid deficient in proteoglycan 4: Restoration through proteoglycan 4 supplementation. Arthritis and rheumatism. 2012;64(12):3963-71. Epub 2012/08/31.
58. Baker K, Grainger A, Niu J, Clancy M, Guermazi A, Crema M, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(10):1779-83. Epub 2010/05/18.
59. Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, Niu J, Nevitt MC, Crema MD, et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(10):1804-9. Epub 2011/07/28.
60. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(4):703-10. Epub 2013/12/24.
61. Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, Neogi T, Niu J, Yang T, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham heart study. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(1):74-81. Epub 2013/09/21.
62. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(4):761-5. Epub 2009/06/03.
63. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. Arthritis research & therapy. 2012;14(4):123. Epub 2012/07/20.
64. Hawker GA. Experiencing painful osteoarthritis: what have we learned from listening? Current opinion in rheumatology. 2009;21(5):507-12. Epub 2009/07/28.
65. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. Arthritis research & therapy. 2009;11(1):203. Epub 2009/02/24.
66. Doherty M, Dieppe P. The "placebo" response in osteoarthritis and its implications for clinical

practice. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(10):1255-62. Epub 2009/05/05.
67. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. Nature reviews Rheumatology. 2013;9(11):654-64. Epub 2013/09/21.
68. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16072. Epub 2016/10/14.
69. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2014;28(1):5-15. Epub 2014/05/06.
70. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet. 2005;365(9463):965-73. Epub 2005/03/16.
71. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, Reichmann WM, Losina E. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(5):606-10. Epub 2011/03/15.
72. Kellgren J LJ. The epidemiology of chronic rheumatism Oxford: Blackwell Scientific Publications
1963.
73. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15 Suppl A:A1-56. Epub 2007/02/27.
74. Gossec L, Jordan JM, Lam MA, Fang F, Renner JB, Davis A, et al. Comparative evaluation of three semi-quantitative radiographic grading techniques for hip osteoarthritis in terms of validity and reproducibility in 1404 radiographs: report of the OARSI-OMERACT Task Force. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(2):182-7. Epub 2008/08/12.
75. Gossec L, Jordan JM, Mazzuca SA, Lam MA, Suarez-Almazor ME, Renner JB, et al. Comparative evaluation of three semi-quantitative radiographic grading techniques for knee osteoarthritis in terms of validity and reproducibility in 1759 X-rays: report of the OARSI-OMERACT task force. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(7):742-8. Epub 2008/04/18.
76. Guermazi A, Hunter DJ, Roemer FW. Plain radiography and magnetic resonance imaging diagnostics in osteoarthritis: validated staging and scoring. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2009;91 Suppl 1:54-62. Epub 2009/02/21.
77. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). Bmj. 2012;345:e5339. Epub 2012/08/31.
78. Javaid MK, Lynch JA, Tolstykh I, Guermazi A, Roemer F, Aliabadi P, et al. Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(3):323-8. Epub 2009/11/19.
79. Hunter DJ, Zhang YQ, Tu X, Lavalley M, Niu JB, Amin S, et al. Change in joint space width: hyaline articular cartilage loss or alteration in meniscus? Arthritis and rheumatism. 2006;54(8):2488-95. Epub 2006/07/27.
80. Kinds MB, Vincken KL, Hoppinga TN, Bleys RL, Viergever MA, Marijnissen AC, et al. Influence of variation in semiflexed knee positioning during image acquisition on separate quantitative radiographic parameters of osteoarthritis, measured by Knee Images Digital Analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(9):997-1003. Epub 2012/05/01.
81. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(5):550-6. Epub 2011/03/15.
82. Palmer AJ, Brown CP, McNally EG, Price AJ, Tracey I, Jezzard P, et al. Non-invasive imaging of cartilage in early osteoarthritis. The bone & joint journal. 2013;95-b(6):738-46. Epub 2013/06/01.
83. Eckstein F, Mc Culloch CE, Lynch JA, Nevitt M, Kwoh CK, Maschek S, et al. How do short-

term rates of femorotibial cartilage change compare to long-term changes? Four year follow-up data from the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(11):1250-7. Epub 2012/07/18.
84. Cotofana S, Buck R, Wirth W, Roemer F, Duryea J, Nevitt M, et al. Cartilage thickening in early radiographic knee osteoarthritis: a within-person, between-knee comparison. Arthritis care & research. 2012;64(11):1681-90. Epub 2012/05/05.
85. Zilkens C, Miese F, Herten M, Kurzidem S, Jager M, Konig D, et al. Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: a histologically controlled study. European journal of radiology. 2013;82(2):e81-6. Epub 2012/11/06.
86. Van Ginckel A, Baelde N, Almqvist KF, Roosen P, McNair P, Witvrouw E. Functional adaptation of knee cartilage in asymptomatic female novice runners compared to sedentary controls. A longitudinal analysis using delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC). Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(12):1564-9. Epub 2010/10/19.
87. Zilkens C, Miese F, Kim YJ, Jager M, Mamisch TC, Hosalkar H, et al. Direct comparison of intra-articular versus intravenous delayed gadolinium-enhanced MRI of hip joint cartilage. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2014;39(1):94-102. Epub 2013/06/08.
88. Roemer FW, Felson DT, Wang K, Crema MD, Neogi T, Zhang Y, et al. Co-localisation of non-cartilaginous articular pathology increases risk of cartilage loss in the tibiofemoral joint--the MOST study. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(6):942-8. Epub 2012/09/08.
89. Guermazi A, Roemer FW, Haugen IK, Crema MD, Hayashi D. MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. Nature reviews Rheumatology. 2013;9(4):236-51. Epub 2013/01/17.
90. Keen HI, Conaghan PG. Ultrasonography in osteoarthritis. Radiologic clinics of North America. 2009;47(4):581-94. Epub 2009/07/28.
91. Nicolaou S, Liang T, Murphy DT, Korzan JR, Ouellette H, Munk P. Dual-energy CT: a promising new technique for assessment of the musculoskeletal system. AJR American journal of roentgenology. 2012;199(5 Suppl):S78-86. Epub 2012/11/01.
92. van Spil WE, DeGroot J, Lems WF, Oostveen JC, Lafeber FP. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(5):605-12. Epub 2010/02/24.
93. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. Annals of the rheumatic diseases. 2001;60(6):619-26. Epub 2001/05/15.
94. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(12):1396-404. Epub 2011/10/18.
95. Dam EB, Loog M, Christiansen C, Byrjalsen I, Folkesson J, Nielsen M, et al. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers. Arthritis research & therapy. 2009;11(4):R115. Epub 2009/07/28.
96. Catterall JB, Hsueh MF, Stabler TV, McCudden CR, Bolognesi M, Zura R, et al. Protein modification by deamidation indicates variations in joint extracellular matrix turnover. The Journal of biological chemistry. 2012;287(7):4640-51. Epub 2011/12/20.
97. Blumenfeld O, Williams FM, Hart DJ, Spector TD, Arden N, Livshits G. Association between cartilage and bone biomarkers and incidence of radiographic knee osteoarthritis (RKOA) in UK females: a prospective study. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(7):923-9. Epub 2013/04/20.
98. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, Renner JB, Villaveces A, Casteel C, et al. Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: do they vary by chronic knee symptoms? Arthritis and rheumatism. 2011;63(8):2276-83. Epub 2011/04/21.

99. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Christgau S, Christiansen C, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. Arthritis and rheumatism. 2004;50(8):2471-8. Epub 2004/08/31.
100. van Spil WE, Drossaers-Bakker KW, Lafeber FP. Associations of CTX-II with biochemical markers of bone turnover raise questions on its tissue origin: data from CHECK, a cohort study of early osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(1):29-36. Epub 2012/06/13.
101. Rousseau J, Garnero P. Biological markers in osteoarthritis. Bone. 2012;51(2):265-77. Epub 2012/04/28.
102. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Annals of internal medicine. 1992;116(7):535-9. Epub 1992/04/01.
103. Gudbergsen H, Boesen M, Lohmander LS, Christensen R, Henriksen M, Bartels EM, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography. Osteoarthritis and cartilage. 2012;20(6):495-502. Epub 2012/03/10.
104. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Caterson I, Giuffre B, Fransen M, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(1):26-32. Epub 2011/12/03.
105. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):139-44. Epub 2010/10/29.
106. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. Bmj. 2013;347:f5555. Epub 2013/09/24.
107. Hartig-Andreasen C, Troelsen A, Thillemann TM, Soballe K. What factors predict failure 4 to 12 years after periacetabular osteotomy? Clinical orthopaedics and related research. 2012;470(11):2978-87. Epub 2012/05/12.
108. Clohisy JC, St John LC, Schutz AL. Surgical treatment of femoroacetabular impingement: a systematic review of the literature. Clinical orthopaedics and related research. 2010;468(2):555-64. Epub 2009/10/16.
109. Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, Cotofana S, Eckstein F, Mastbergen SC, et al. Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(11):1660-7. Epub 2013/08/21.
110. Spahn G, Hofmann GO, von Engelhardt LV, Li M, Neubauer H, Klinger HM. The impact of a high tibial valgus osteotomy and unicondylar medial arthroplasty on the treatment for knee osteoarthritis: a meta-analysis. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2013;21(1):96-112. Epub 2011/11/15.
111. Palmer AJ, Thomas GE, Pollard TC, Rombach I, Taylor A, Arden N, et al. The feasibility of performing a randomised controlled trial for femoroacetabular impingement surgery. Bone & joint research. 2013;2(2):33-40. Epub 2013/04/24.
112. Mollon B, Kandel R, Chahal J, Theodoropoulos J. The clinical status of cartilage tissue regeneration in humans. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(12):1824-33. Epub 2013/09/11.
113. Case JM, Scopp JM. Treatment of Articular Cartilage Defects of the Knee With Microfracture and Enhanced Microfracture Techniques. Sports medicine and arthroscopy review. 2016;24(2):63-8. Epub 2016/05/03.
114. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. The American journal of sports medicine. 2009;37(10):2053-63. Epub 2009/03/03.

115. Hinckel BB, Gomoll AH. Patellofemoral Cartilage Restoration: Indications, Techniques, and Outcomes of Autologous Chondrocytes Implantation, Matrix-Induced Chondrocyte Implantation, and Particulated Juvenile Allograft Cartilage. The journal of knee surgery. 2018;31(3):212-26. Epub 2017/10/17.
116. Harris JD, Siston RA, Pan X, Flanigan DC. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2010;92(12):2220-33. Epub 2010/09/17.
117. Welch T, Mandelbaum B, Tom M. Autologous Chondrocyte Implantation: Past, Present, and Future. Sports medicine and arthroscopy review. 2016;24(2):85-91. Epub 2016/05/03.
118. DiBartola AC, Wright BM, Magnussen RA, Flanigan DC. Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2016;32(9):1905-16. Epub 2016/05/11.
119. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)
Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
120. Henrotin Y, Lambert C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. Current rheumatology reports. 2013;15(10):361. Epub 2013/08/21.
121. Harrison-Munoz S, Rojas-Briones V, Irarrazaval S. Is glucosamine effective for osteoarthritis? Medwave. 2017;17(Suppl1):e6867. Epub 2017/03/18. inverted question markEs efectiva la glucosamina para el tratamiento de la artrosis?
122. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, Plaas A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(1):5-11. Epub 2009/09/08.
123. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363-88. Epub 2014/01/28.
124. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2013;21(9):571-6. Epub 2013/09/03.
125. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2019;48(4):563-72. Epub 2018/08/04.
126. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012;157(3):180-91. Epub 2012/08/08.
127. Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL. Boundary lubrication of articular cartilage: role of synovial fluid constituents. Arthritis and rheumatism. 2007;56(3):882-91. Epub 2007/03/01.
128. Ruan MZ, Erez A, Guse K, Dawson B, Bertin T, Chen Y, et al. Proteoglycan 4 expression protects against the development of osteoarthritis. Science translational medicine. 2013;5(176):176ra34. Epub 2013/03/15.
129. da Costa BR, Nuesch E, Reichenbach S, Juni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:Cd007323. Epub 2012/11/16.
130. Krzeski P, Buckland-Wright C, Balint G, Cline GA, Stoner K, Lyon R, et al. Development of musculoskeletal toxicity without clear benefit after administration of PG-116800, a matrix metalloproteinase inhibitor, to patients with knee osteoarthritis: a randomized, 12-month, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis research & therapy. 2007;9(5):R109. Epub 2007/10/26.

131. Xing RL, Zhao LR, Wang PM. Bisphosphonates therapy for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. SpringerPlus. 2016;5(1):1704. Epub 2016/10/21.
132. Bingham CO, 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cohen SB, Dougados M, Adami S, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. Arthritis and rheumatism. 2006;54(11):3494-507. Epub 2006/11/01.
133. Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cline GA, Beary JF, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]. Arthritis research & therapy. 2005;7(3):R625-33. Epub 2005/05/19.
134. Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(8):1322-8. Epub 2012/02/23.
135. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, Galais P, Tsouderos Y, Crielaard JM, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2001;16(2):299-308. Epub 2001/02/24.
136. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, Bensen W, Chapurlat R, Chevalier X, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(2):179-86. Epub 2012/11/03.
137. Rodrigues TA, Freire AO, Bonfim BF, Cartagenes MSS, Garcia JBS. Strontium ranelate as a possible disease-modifying osteoarthritis drug: a systematic review. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 2018;51(8):e7440. Epub 2018/06/21.
138. McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, Felson DT, O'Neill TW. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(9):1509-17. Epub 2016/05/05.
139. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2003;48(2):370-7. Epub 2003/02/07.
140. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, Caperon AR, Ash ZR, Conaghan PG. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. Rheumatology (Oxford, England). 2013;52(5):888-92. Epub 2013/01/10.
141. Chevalier X, Eymard F, Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. Nature reviews Rheumatology. 2013;9(7):400-10. Epub 2013/04/03.
142. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis and rheumatism. 2009;61(3):344-52. Epub 2009/02/28.
143. Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, Burch FX, Donohue JP, Burstein D, et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. Arthritis research & therapy. 2011;13(4):R125. Epub 2011/08/02.
144. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. Nature reviews Rheumatology. 2011;7(1):33-42. Epub 2010/12/02.
145. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade

for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):891-8. Epub 2011/12/01.
146. Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, Yan A, Jones N, Clare T, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. Arthritis research & therapy. 2012;14(5):R206. Epub 2012/10/06.
147. Sandker MJ, Petit A, Redout EM, Siebelt M, Muller B, Bruin P, et al. In situ forming acyl-capped PCLA-PEG-PCLA triblock copolymer based hydrogels. Biomaterials. 2013;34(32):8002-11. Epub 2013/07/31.
148. Nishida Y, Knudson CB, Knudson W. Osteogenic Protein-1 inhibits matrix depletion in a hyaluronan hexasaccharide-induced model of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(5):374-82. Epub 2004/04/20.
149. Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, Krantz EF, Kruger DS, Guermazi A, et al. Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014;66(7):1820-31. Epub 2014/04/18.
150. Jiang Y, Tuan RS. Origin and function of cartilage stem/progenitor cells in osteoarthritis. Nature reviews Rheumatology. 2015;11(4):206-12. Epub 2014/12/24.
151. Johnson K, Zhu S, Tremblay MS, Payette JN, Wang J, Bouchez LC, et al. A stem cell-based approach to cartilage repair. Science (New York, NY). 2012;336(6082):717-21. Epub 2012/04/12.
152. Distel LM, Best TM. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2011;3(6 Suppl 1):S78-81. Epub 2011/07/08.
153. Linetsky FS, Miguel R, Torres F. Treatment of cervicothoracic pain and cervicogenic headaches with regenerative injection therapy. Current pain and headache reports. 2004;8(1):41-8. Epub 2004/01/21.
154. Vora A, Borg-Stein J, Nguyen RT. Regenerative injection therapy for osteoarthritis: fundamental concepts and evidence-based review. Pm & R. 2012;4(5 Suppl):S104-9.
155. Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R, Jr. Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2008;26(6):816-23. Epub 2008/02/02.
156. Yelland MJ, Glasziou PP, Bogduk N, Schluter PJ, McKernon M. Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. Spine. 2004;29(1):9-16; discussion Epub 2003/12/31.
157. Covey CJ, Sineath MH, Jr., Penta JF, Leggit JC. Prolotherapy: Can it help your patient? The Journal of family practice. 2015;64(12):763-8. Epub 2016/02/06.
158. Kim WM, Lee HG, Jeong CW, Kim CM, Yoon MH. A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain. J Altern Complement Med. 2010;16(12):1285-90. Epub 2010/12/09.
159. Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, Bicknell S, Cheng A-L. Dextrose Prolotherapy Versus Control Injections in Painful Rotator Cuff Tendinopathy. Arch Phys Med Rehabil. 2016;97(1):17-25.
160. Rabago D, Best TM, Beamsley M, Patterson J. A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine. 2005;15(5):376-80. Epub 2005/09/16.
161. Rabago D, Slattengren A, Zgierska A. Prolotherapy in primary care practice. Primary Care; Clinics in Office Practice. 2010;37(1):65-80.
162. Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Entezary SR, Nasiri AA, Ziaeefard M. Investigation the efficacy of intra-articular prolotherapy with erythropoietin and dextrose and intra-articular pulsed radiofrequency on pain level reduction and range of motion improvement in primary osteoarthritis of

knee. Journal of research in medical sciences. 2014(8):696-702.
163. Jahangiri A, Moghaddam FR, Najafi S. Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2014(5):737-43.
164. Eslamian F, Amouzandeh B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow up. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2015;7(2):35-44. Epub 2015/04/02.
165. Reeves KD, Hassanein K. Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. Alternative therapies in health and medicine. 2000(2):68-74, 7-80.
166. COMET. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials Initiative. Available at: http://www.comet-initiative.org/. 2018.
167. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. The Journal of rheumatology. 1997;24(4):799-802. Epub 1997/04/01.
168. Maxwell LJ, Wells GA, Simon LS, Conaghan PG, Grosskleg S, Scrivens K, et al. Current State of Reporting Pain Outcomes in Cochrane Reviews of Chronic Musculoskeletal Pain Conditions and Considerations for an OMERACT Research Agenda. The Journal of rheumatology. 2015;42(10):1934-42. Epub 2015/09/17.
169. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, Abbott JH, Stratford P, Davis AM, et al. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(8):1042-52. Epub 2013/05/18.
170. Kloppenburg M, Boyesen P, Visser AW, Haugen IK, Boers M, Boonen A, et al. Report from the OMERACT Hand Osteoarthritis Working Group: Set of Core Domains and Preliminary Set of Instruments for Use in Clinical Trials and Observational Studies. The Journal of rheumatology. 2015;42(11):2190-7. Epub 2015/07/03.
171. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;5:CD009865. Epub 2017/05/23.
172. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PloS one. 2008;3(8):e3081. Epub 2008/09/05.
173. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. PloS one. 2013;8(7):e66844. Epub 2013/07/19.
174. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. BMJ. 2010;340:c365. Epub 2010/02/17.
175. Mooney V. Prolotherapy at the fringe of medical care, or is it the frontier? Spine Journal. 2003;3(4):253-4.
176. Yentur EA, Okcu G, Yegul I. The role of trigger point therapy in knee osteoarthritis. Pain Clinic. 2003;15(4):385-90.
177. Lee JH, Lee SH, Song SH. Clinical effectiveness of botulinum toxin A compared to a mixture of steroid and local anesthetics as a treatment for sacroiliac joint pain. Pain Med. 2010;11(5):692-700. Epub 2010/06/16.
178. Berenfeld A, Bessing WD, Bisplinghoff U, Bittner G, Matthiesen HO, Tilscher H, et al. [Gonalgia: treatment with therapeutic local anesthesia. Results of a controlled comparative study

versus diclofenac]. Fortschritte der Medizin. 1991(35):724-8.
179. Down S, Waddington G, Adams R, Thomson M. Movement discrimination after intra-articular local anaesthetic of the ankle joint. British journal of sports medicine. 2007(8):501-5.
180. Gu ZY, Wu HL, Wu QL, Cao ZQ, Zhang YX. The effect of intra-articular irrigation injection therapy on osteoarthrosis of the temporomandibular joint. The Chinese journal of dental research : the official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA). 1998(3):44-8.
181. Kim K-H, Choi S-H, Kim T-K, Shin S-W, Kim C-H, Kim J-I. Cervical facet joint injections in the neck and shoulder pain. Journal of Korean Medical Science. 2005;20(4):659-62.
182. Kopp S, Wenneberg B. Effects of occlusal treatment and intraarticular injections on temporomandibular joint pain and dysfunction. Acta odontologica Scandinavica. 1981(2):87-96.
183. Rabago D, Mundt M, Zgierska A, Grettie J. Hypertonic dextrose injection (prolotherapy) for knee osteoarthritis: Long term outcomes. Complementary therapies in medicine. 2015(3):388-95.
184. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Zgierska A, Fortney L, Grettie J, et al. Dextrose and morrhuate sodium injections (Prolotherapy) for knee osteoarthritis: A prospective open-label trial. Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY). 2014(5):383-91.
185. Rabago DP, Miller DJ, Zgierska AE, Mundt M, Kijowski RX, Jessica B, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2011:S142-s3.
186. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Annals of family medicine. 2013(3):229-37.
187. Reeves KD, Hassanein K. Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. Journal of Alternative & Complementary Medicine. 2000;6(4):311-20.
188. Dumais R, Benoit C, Dumais A, Babin L, Bordage R, Arcos C, et al. Effect of regenerative injection therapy on function and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized crossover study. Pain medicine (Malden, Mass). 2012(8):990-9.
189. Hashemi M, Jalili P, Mennati S, Koosha A, Rohanifar R, Madadi F, et al. The effects of prolotherapy with hypertonic dextrose versus prolozone (intraarticular ozone) in patients with knee osteoarthritis. Anesthesiology and Pain Medicine. 2015(5).
190. Hashemi SM, Madadi F, Razavi S, Nikooseresht M, Kiyabi FH, Nasiripour S. Intra-articular hyaluronic acid injections Vs. dextrose prolotherapy in the treatment of osteoarthritic knee pain. Tehran University Medical Journal. 2012(2):119-25.
191. Sit RW, Chung VC, Reeves KD, Rabago D, Chan KK, Chan DC, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:25247.
192. Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):CD004059. Epub 2007/04/20.
193. Roberts I, Ker K. How systematic reviews cause research waste. Lancet (London, England). 2015;386(10003):1536.
194. Handoll HHG, Langhorne P. In defence of reviews of small trials: underpinning the generation of evidence to inform practice. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(11):ED000106.
195. Barnes KL, Kirkham JJ, Clarke M, Williamson PR. Citation analysis did not provide a reliable assessment of core outcome set uptake. Journal of clinical epidemiology. 2017. Epub 2017/03/28.
196. Kirkham JJ, Boers M, Tugwell P, Clarke M, Williamson PR. Outcome measures in rheumatoid arthritis randomised trials over the last 50 years. Trials. 2013;14:324. Epub 2013/10/10.
197. Bautista-Molano W, Navarro-Compan V, Landewe RB, Boers M, Kirkham JJ, van der Heijde

D. How well are the ASAS/OMERACT Core Outcome Sets for Ankylosing Spondylitis implemented in randomized clinical trials? A systematic literature review. Clinical rheumatology. 2014;33(9):1313-22. Epub 2014/06/28.
198. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. Trials. 2012;13:132. Epub 2012/08/08.
199. Yao B, Zhu L, Jiang Q, Xia HA. Safety monitoring in clinical trials. Pharmaceutics. 2013;5(1):94-106. Epub 2013/12/05.
200. Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Krumholz HM. Time to Publication Among Completed Clinical Trials. Jama Intern Med. 2013;173(9):825-8.
201. Rongen JJ, Hannink G. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials of Orthopaedic Surgical Interventions. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2016;98(5):403-9. Epub 2016/03/05.
202. Zhang S, Liang F, Li WF. Comparison between publicly accessible publications, registries, and protocols of phase III trials indicated persistence of selective outcome reporting. Journal of clinical epidemiology. 2017;91:87-94.
203. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Croatian medical journal. 2004;45(5):531-2. Epub 2005/05/24.
204. Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT. A systematic review of trial registration and selective outcome reporting in psychotherapy randomized controlled trials. Acta psychiatrica Scandinavica. 2017;135(1):65-77. Epub 2016/10/01.
205. Shinohara K, Tajika A, Imai H, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA. Protocol registration and selective outcome reporting in recent psychiatry trials: new antidepressants and cognitive behavioural therapies. Acta psychiatrica Scandinavica. 2015;132(6):489-98. Epub 2015/09/15.
206. Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT. Is Mandatory Prospective Trial Registration Working to Prevent Publication of Unregistered Trials and Selective Outcome Reporting? An Observational Study of Five Psychiatry Journals That Mandate Prospective Clinical Trial Registration. PloS one. 2015;10(8).
207. Rankin J, Ross A, Baker J, O'Brien M, Scheckel C, Vassar M. Selective outcome reporting in obesity clinical trials: a cross-sectional review. Clinical obesity. 2017;7(4):245-54. Epub 2017/05/31.
208. Raghav KP, Mahajan S, Yao JC, Hobbs BP, Berry DA, Pentz RD, et al. From Protocols to Publications: A Study in Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials in Oncology. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(31):3583-90. Epub 2015/08/26.
209. Boric K, Boric M, Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Batinic M, Cavar M, et al. Authors' lack of awareness and use of core outcome set on postoperative pain in children is hindering comparative effectiveness research. Journal of Comparative Effectiveness Research. 2018;7(5):463-70.
210. Boric K, Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Boric M, Jeric M, Puljak L. Efficacy and Safety Outcomes in Systematic Reviews of Interventions for Postoperative Pain in Children: Comparison Against the Recommended Core Outcome Set. Pain Med. 2017: doi: 10.1093/pm/pnx255. Epub 2017/10/19.
211. Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Jeric M, Boric M, Markovic D, Vucic K, et al. Efficacy and Safety Outcome Domains and Outcome Measures in Systematic Reviews of Neuropathic Pain Conditions. The Clinical journal of pain. 2017;34(7):674-84. Epub 2017/12/19.
212. Puljak L, Dosenovic S, Boric K. Importance of consistent outcomes in randomized controlled trials and systematic reviews about anesthesiology and pain. Pain management. 2018;8(4):251-3. Epub 2018/06/15.

213. Saric L, Vucic K, Dragicevic K, Vrdoljak M, Jakus D, Vuka I, et al. Comparison of conference abstracts and full-text publications of randomized controlled trials presented at four consecutive World Congresses of Pain: Reporting quality and agreement of results. Eur J Pain. 2018;doi: 10.1002/ejp.1289. Epub 2018/07/11.

13. PRILOZI

13.1 Prilog 1. Strategija pretraživanja za MEDLINE

1. exp glucose
2. exp glycerol
3. exp phenol
4. exp lidocaine
5. exp sclerosing solutions
6. Prolotherapy,mp,
7. Sclerotherap$,ti,ab,kw,
8. sclerosing solution$,ti,ab,kw,
9. sclerosant$,ti,ab,kw,
10. proliferant solution$,ti,ab,kw,
11. sodium morrhuate,ti,ab,kw,
12. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13. exp osteoarthritis/
14. osteoarthriti$,ti,ab,sh,
15. osteoarthro$,ti,ab,sh,
16. gonarthro$,ti,ab,sh,
17. gonarthriti$,ti,ab,sh,
18. coxarthriti$,ti,ab,sh,
19. coxarthro$,ti,ab,sh,
20. ((knee$ or hip$ or joint$) adj3 (pain$ or ach$ or discomfort$)),ti,ab,kw,
21. arthrot$,ti,ab,kw,
22. arthros$,ti,ab,kw,
23. ((knee$ or hip$ or joint$) adj3 stiff$),ti,ab,kw,
24. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25. Randomized Controlled Trials as Topic/
26. randomized controlled trial/
27. Double Blind Method/
28. Single Blind Method/
29. clinical trial/
30. clinical trial, phase i,pt,
31. clinical trial, phase ii,pt,
32. clinical trial, phase iii,pt,
33. clinical trial, phase iv,pt,
34. controlled clinical trial,pt,
35. randomized controlled trial,pt,
36. multicenter study,pt,
37. clinical trial,pt,
38. exp Clinical Trials as topic/
39. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
40. (clinical adj trial$),tw,
41. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)),tw,
42. PLACEBOS/
43. placebo$,tw,
44. randomly allocated,tw,

45. (allocated adj2 random$),tw,
46. 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
47. 40 or 47
48. 12 and 24 and 48

13.2. Prilog 2. Karakteristike uključenih istraživanja

Broj	Istraživanje	Intervencija - kategorija	Zahvaćeni zglob	Broj ispitanika koji su završili istraživanje	Je li korišten osnovni skup ishoda?	Duljina praćenja
1.	Abbott JH, Robertson MC, Chapple C, Pinto D, Wright AA, Leon de la Barra S, et al. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial. 1: clinical effectiveness. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(4):525-34. Epub 2013/01/15.	Fizikalna terapija	Kuk i koljeno	38	Ne	20 tjedana
2.	Abbott JH, Chapple CM, Fitzgerald GK, Fritz JM, Childs JD, Harcombe H, et al. The Incremental Effects of Manual Therapy or Booster Sessions in Addition to Exercise Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy. 2015;45(12):975-83. Epub 2015/09/30.	Fizikalna terapija	Koljeno	93	Ne	24 tjedna
3.	Abolhassanzadeh Z, Aflaki E, Yousefi G, Mohagheghzadeh A. Randomized clinical trial of peganum oil for knee osteoarthritis. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. 2015;20(2):126-31. Epub 2015/02/07.	Alternativna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Da	12 mjeseci

4.	Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, Helmii M. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. The Journal of rheumatology. 2014;41(1):53-9. Epub 2013/12/03.	Farmakološka terapija	Koljeno	124	Ne	2 godine
5.	Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. Age and ageing. 2012;41(5):646-52. Epub 2012/06/30.	Farmakološka terapija	Koljeno	274	Ne	16 tjedana
6.	Al Rashoud AS, Abboud RJ, Wang W, Wigderowitz C. Efficacy of low-level laser therapy applied at acupuncture points in knee osteoarthritis: a randomised double-blind comparative trial. Physiotherapy. 2014;100(3):242-8. Epub 2014/01/15.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	613	Ne	36 mjeseci
7.	Alayat MS, Aly TH, Elsayed AE, Fadil AS. Efficacy of pulsed Nd:YAG laser in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Lasers in medical science. 2017;32(3):503-11. Epub 2017/01/13.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	3 mjeseca
8.	Alfredo PP, Bjordal JM, Dreyer SH, Meneses SR, Zaguetti G, Ovanessian V, et al. Efficacy of low level laser therapy associated with exercises in knee osteoarthritis: a randomized double-blind study. Clinical rehabilitation. 2012;26(6):523-33. Epub 2011/12/16.	Fizikalna terapija	Koljeno	308	Ne	3 mjeseca

9.	Alghadir A, Omar MT, Al-Askar AB, Al-Muteri NK. Effect of low-level laser therapy in patients with chronic knee osteoarthritis: a single-blinded randomized clinical study. Lasers in medical science. 2014;29(2):749-55. Epub 2013/08/06.	Fizikalna terapija	Koljeno	40	Ne	6 tjedana
10.	Ali SS, Ahmed SI, Khan M, Soomro RR. Comparing the effects of manual therapy versus electrophysical agents in the management of knee osteoarthritis. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2014;27(4 Suppl):1103-6. Epub 2014/07/13.	Fizikalna terapija	Koljeno	38	Ne	16 tjedana
11.	Alkatan M, Baker JR, Machin DR, Park W, Akkari AS, Pasha EP, et al. Improved Function and Reduced Pain after Swimming and Cycling Training in Patients with Osteoarthritis. The Journal of rheumatology. 2016;43(3):666-72. Epub 2016/01/17.	Fizikalna terapija	Razni zglobovi	Nije navedeno	Ne	6 mjeseci
12.	Allen KD, Yancy WS, Jr., Bosworth HB, Coffman CJ, Jeffreys AS, Datta SK, et al. A Combined Patient and Provider Intervention for Management of Osteoarthritis in Veterans: A Randomized Clinical Trial. Annals of internal medicine. 2016;164(2):73-83. Epub 2016/01/01.	Bihevioralna terapija	Kuk i koljeno	147	Ne	2 godine
13.	Allen KD, Bongiorni D, Bosworth HB, Coffman CJ, Datta SK, Edelman D, et al. Group Versus Individual Physical Therapy for Veterans With Knee Osteoarthritis: Randomized Clinical Trial. Physical therapy. 2016;96(5):597-608. Epub 2015/11/21.	Fizikalna terapija	Koljeno	52	Ne	6 tjedana

14.	Allen KD, Oddone EZ, Coffman CJ, Jeffreys AS, Bosworth HB, Chatterjee R, et al. Patient, Provider, and Combined Interventions for Managing Osteoarthritis in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. Annals of internal medicine. 2017;166(6):401-11. Epub 2017/01/24.	Bihevioralna terapija	Kuk ili koljeno	49	Ne	6 mjeseci
15.	Alpayci M, Ozkan Y, Yazmalar L, Hiz O, Ediz L. A randomized controlled trial on the efficacy of intermittent and continuous traction for patients with knee osteoarthritis. Clinical rehabilitation. 2013;27(4):347-54. Epub 2012/09/11.	Fizikalna terapija	Koljeno	71	Ne	29 mjeseci
16.	Altman R, Hochberg M, Gibofsky A, Jaros M, Young C. Efficacy and safety of low-dose SoluMatrix meloxicam in the treatment of osteoarthritis pain: a 12-week, phase 3 study. Current medical research and opinion. 2015;31(12):2331-43. Epub 2015/10/28.	Farmakološka terapija	Koljeno	17	Ne	3 mjeseca
17.	Anandkumar S, Sudarshan S, Nagpal P. Efficacy of kinesio taping on isokinetic quadriceps torque in knee osteoarthritis: a double blinded randomized controlled study. Physiotherapy theory and practice. 2014;30(6):375-83. Epub 2014/03/13.	Fizikalna terapija	Koljeno	164	Ne	180 dana
18.	Arazpour M, Bani MA, Maleki M, Ghomshe FT, Kashani RV, Hutchins SW. Comparison of the efficacy of laterally wedged insoles and bespoke unloader knee orthoses in treating medial compartment knee osteoarthritis. Prosthetics and orthotics international. 2013;37(1):50-7. Epub 2012/08/07.	Korištenje pomagala	Koljeno	55	Ne	20 tjedana

19.	Arden NK, Akermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. Current medical research and opinion. 2014;30(2):279-86. Epub 2013/10/31.	Alternativna terapija	Koljeno	30	Ne	6 tjedana
20.	Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. Pain. 2016;157(8):1634-44. Epub 2016/03/24.	Farmakološka terapija	Koljeno	40	Ne	Neposredno praćenje
21.	Arjmandi BH, Ormsbee LT, Elam ML, Campbell SC, Rahnama N, Payton ME, et al. A combination of Scutellaria baicalensis and Acacia catechu extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee. Journal of medicinal food. 2014;17(6):707-13. Epub 2014/03/13.	Alternativna terapija	Koljeno	71	Ne	12 tjedana
22.	Armagan O, Serin DK, Calisir C, Dokumacioglu A, Ozgen M, Oner S, et al. Inhalation therapy of calcitonin relieves osteoarthritis of the knee. Journal of Korean medical science. 2012;27(11):1405-10. Epub 2012/11/21.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	163	Ne	12 mjeseci
23.	Armagan O, Yilmazer S, Calisir C, Ozgen M, Tascioglu F, Oner S, et al. Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2015;28(2):287-93. Epub 2014/08/07.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	184	Da	5 tjedana

24.	Ashraf A, Zarei F, Hadianfard MJ, Kazemi B, Mohammadi S, Naseri M, et al. Comparison the effect of lateral wedge insole and acupuncture in medial compartment knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. The Knee. 2014;21(2):439-44. Epub 2014/01/28.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	65	Ne	24 tjedna
25.	Bagnato GL, Miceli G, Atteritano M, Marino N, Bagnato GF. Far infrared emitting plaster in knee osteoarthritis: a single blinded, randomised clinical trial. Reumatismo. 2012;64(6):388-94. Epub 2013/01/04.	Fizikalna terapija	Koljeno	132	Ne	4 tjedna
26.	Bagnato GL, Miceli G, Marino N, Sciortino D, Bagnato GF. Pulsed electromagnetic fields in knee osteoarthritis: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2016;55(4):755-62. Epub 2015/12/26.	Fizikalna terapija	Koljeno	153	Da	12 tjedana
27.	Balanescu AR, Feist E, Wolfram G, Davignon I, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab added on to diclofenac sustained release in patients with knee or hip osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre phase III randomised clinical trial. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(9):1665-72. Epub 2013/07/16.	Farmakološka terapija	Kuk ili koljeno	171	Ne	12 tjedana
28.	Bani MA, Arazpour M, Kashani RV, Mousavi ME, Hutchins SW. Comparison of custom-made and prefabricated neoprene splinting in patients with the first carpometacarpal joint osteoarthritis. Disability and rehabilitation Assistive technology. 2013;8(3):232-7. Epub 2012/07/19.	Korištenje pomagala	Karpometak arpalni zglob palca	98	Ne	4 tjedna

29.	Bar-Or D, Salottolo KM, Loose H, Phillips MJ, McGrath B, Wei N, et al. A randomized clinical trial to evaluate two doses of an intra-articular injection of LMWF-5A in adults with pain due to osteoarthritis of the knee. PloS one. 2014;9(2):e87910. Epub 2014/02/06.	Alternativna terapija	Koljeno	69	Ne	10 tjedana
30.	Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. Orthopedics. 2013;36(12):e1501-8. Epub 2014/03/04.	Alternativna terapija	Kuk	110	Ne	42 dana
31.	Beer C, Wood S, Veghte RH. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to investigate the effect of Cynatine(R) FLX on symptoms of osteoarthritis. Journal of dietary supplements. 2013;10(3):184-94. Epub 2013/08/10.	Alternativna terapija	Koljeno	174	Da	24 tjedna
32.	Bennell KL, Kyriakides M, Metcalf B, Egerton T, Wrigley TV, Hodges PW, et al. Neuromuscular versus quadriceps strengthening exercise in patients with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):950-9. Epub 2014/04/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	82	Ne	13 tjedana
33.	Bennell KL, Kyriakides M, Hodges PW, Hinman RS. Effects of two physiotherapy booster sessions on outcomes with home exercise in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthritis care & research. 2014;66(11):1680-7.	Fizikalna terapija	Koljeno	74	Ne	36 tjedana

34.	Bennell KL, Egerton T, Martin J, Abbott JH, Metcalf B, McManus F, et al. Effect of physical therapy on pain and function in patients with hip osteoarthritis: a randomized clinical trial. Jama. 2014;311(19):1987-97. Epub 2014/05/23.	Fizikalna terapija	Kuk	96 (grupa 1) 83 (grupa 2)	Da	Grupa 1 (13 tjedana) Grupa 2 (36 tjedana)
35.	Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacovelli G, Chevalier X, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(9):1454-60. Epub 2012/02/02.	Farmakološka terapija	Koljeno	30	Ne	26 tjedana
36.	Beselga C, Neto F, Alburquerque-Sendin F, Hall T, Oliveira-Campelo N. Immediate effects of hip mobilization with movement in patients with hip osteoarthritis: A randomised controlled trial. Manual therapy. 2016;22:80-5. Epub 2015/11/13.	Fizikalna terapija	Kuk	Nije navedeno	Ne	Nije navedeno
37.	Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(5):857-63. Epub 2016/06/01.	Alternativna terapija	Koljeno	35	Ne	10 tjedana
38.	Bodick N, Lufkin J, Willwerth C, Kumar A, Bolognese J, Schoonmaker C, et al. An intra-articular, extended-release formulation of triamcinolone acetonide prolongs and amplifies analgesic effect in patients with	Farmakološka terapija	Koljeno	50	Ne	3 mjeseca

	osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2015;97(11):877-88. Epub 2015/06/05.					
39.	Bossen D, Veenhof C, Van Beek KE, Spreeuwenberg PM, Dekker J, De Bakker DH. Effectiveness of a web-based physical activity intervention in patients with knee and/or hip osteoarthritis: randomized controlled trial. Journal of medical Internet research. 2013;15(11):e257. Epub 2013/11/26.	Bihevioralna terapija	Kuk i koljeno	399	Ne	18 mjeseci
40.	Boyaci A, Tutoglu A, Boyaci N, Aridici R, Koca I. Comparison of the efficacy of ketoprofen phonophoresis, ultrasound, and short-wave diathermy in knee osteoarthritis. Rheumatology international. 2013;33(11):2811-8. Epub 2013/07/09.	Fizikalna terapija	Koljeno	60	Ne	12 tjedana
41.	Boyer KA, Angst MS, Asay J, Giori NJ, Andriacchi TP. Sensitivity of gait parameters to the effects of anti-inflammatory and opioid treatments in knee osteoarthritis patients. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2012;30(7):1118-24. Epub 2011/12/20.	Farmakološka terapija	Koljeno	47	Ne	12 tjedana
42.	Branco M, Rego NN, Silva PH, Archanjo IE, Ribeiro MC, Trevisani VF. Bath thermal waters in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2016;52(4):422-30. Epub 2016/02/24.	Alternativna terapija	Koljeno	182	Ne	12 mjeseci

43.	Broderick JE, Keefe FJ, Bruckenthal P, Junghaenel DU, Schneider S, Schwartz JE, et al. Nurse practitioners can effectively deliver pain coping skills training to osteoarthritis patients with chronic pain: A randomized, controlled trial. Pain. 2014;155(9):1743-54. Epub 2014/05/29.	Psihološka terapija	Kuk i koljeno	45	Ne	6 mjeseci
44.	Brosseau L, Wells GA, Kenny GP, Reid R, Maetzel A, Tugwell P, et al. The implementation of a community-based aerobic walking program for mild to moderate knee osteoarthritis (OA): a knowledge translation (KT) randomized controlled trial (RCT): Part I: The Uptake of the Ottawa Panel clinical practice guidelines (CPGs). BMC public health. 2012;12:871. Epub 2012/10/16.	Fizikalna terapija	Koljeno	32	Ne	12 tjedana
45.	Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2012;13(8):790-8. Epub 2012/07/13.	Fizikalna terapija	Koljeno	61	Ne	12 tjedana
46.	Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Arthritis and rheumatism. 2013;65(7):1795-803. Epub 2013/04/05.	Farmakološka terapija	Kuk	31	Ne	48 tjedana
47.	Bruce-Brand RA, Walls RJ, Ong JC, Emerson BS, O'Byrne JM, Moyna NM. Effects of home-based resistance training and neuromuscular electrical stimulation in knee osteoarthritis: a randomized	Fizikalna terapija	Koljeno	60	Ne	12 mjeseci

	controlled trial. BMC musculoskeletal disorders. 2012;13:118. Epub 2012/07/05.					
48.	Bryk FF, Dos Reis AC, Fingerhut D, Araujo T, Schutzer M, Cury Rde P, et al. Exercises with partial vascular occlusion in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2016;24(5):1580-6. Epub 2016/03/14. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. Pain. 2016;157(8):1634-44. Epub 2016/03/24	Fizikalna terapija	Koljeno	34	Ne	1 godina
49.	Cakir S, Hepguler S, Ozturk C, Korkmaz M, Isleten B, Atamaz FC. Efficacy of therapeutic ultrasound for the management of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, and double-blind study. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2014;93(5):405-12. Epub 2013/12/11.	Fizikalna terapija	Koljeno	116	Ne	12 tjedana
50.	Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE, Gait AD, Forsythe LM, Marjanovic EJ, et al. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(6):1164-70. Epub 2015/01/18.	Korištenje pomagala	Koljeno	89	Ne	26 tjedana

51.	Campos GC, Rezende MU, Pasqualin T, Frucchi R, Bolliger Neto R. Lateral wedge insole for knee osteoarthritis: randomized clinical trial. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 2015;133(1):13-9. Epub 2015/01/30.	Korištenje pomagala	Koljeno	72	Da	3 mjeseca
52.	Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. The American journal of sports medicine. 2012;40(12):2822-7. Epub 2012/10/30.	Alternativna terapija	Koljeno	50	Ne	6 mjeseci
53.	Chen JS, Hill CL, Lester S, Ruediger CD, Battersby R, Jones G, et al. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016;27(5):1897-905. Epub 2015/12/24.	Alternativna terapija	Koljeno	427	Ne	6 mjeseci
54.	Chen LX, Mao JJ, Fernandes S, Galantino ML, Guo W, Lariccia P, et al. Integrating acupuncture with exercise-based physical therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2013;19(6):308-16. Epub 2013/08/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	89	Ne	4 tjedna

55.	Chen R, Chen M, Su T, Zhou M, Sun J, Xiong J, et al. Heat-sensitive moxibustion in patients with osteoarthritis of the knee: a three-armed multicentre randomised active control trial. Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society. 2015;33(4):262-9. Epub 2015/05/23.	Alternativna terapija	Koljeno	11	Ne	6 mjeseci
56.	Chen TW, Lin CW, Lee CL, Chen CH, Chen YJ, Lin TY, et al. The efficacy of shock wave therapy in patients with knee osteoarthritis and popliteal cyamella. The Kaohsiung journal of medical sciences. 2014;30(7):362-70. Epub 2014/06/14.	Fizikalna terapija	Koljeno	256	Ne	7 dana
57.	Chen WL, Hsu WC, Lin YJ, Hsieh LF. Comparison of intra-articular hyaluronic acid injections with transcutaneous electric nerve stimulation for the management of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2013;94(8):1482-9. Epub 2013/05/01.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	46	Ne	12 mjeseci
58.	Chen X, Spaeth RB, Freeman SG, Scarborough DM, Hashmi JA, Wey HY, et al. The modulation effect of longitudinal acupuncture on resting state functional connectivity in knee osteoarthritis patients. Molecular pain. 2015;11:67.	Fizikalna terapija	Koljeno	1256	Ne	12 tjedana
59.	Cherian JJ, Bhave A, Kapadia BH, Starr R, McElroy MJ, Mont MA. Strength and Functional Improvement Using Pneumatic Brace with Extension Assist for End-Stage Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized trial. The Journal of arthroplasty. 2015;30(5):747-53. Epub 2014/12/17.	Korištenje pomagala	Koljeno	160	Ne	6 mjeseci

60.	Cherian JJ, Kapadia BH, Bhave A, McElroy MJ, Cherian C, Harwin SF, et al. Use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Device in Early Osteoarthritis of the Knee. The journal of knee surgery. 2015;28(4):321-7. Epub 2014/08/28.	Fizikalna terapija	Koljeno	82	Ne	8 tjedana
61.	Cherian JJ, Harrison PE, Benjamin SA, Bhave A, Harwin SF, Mont MA. Do the Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Knee Osteoarthritis Pain and Function Last? The journal of knee surgery. 2016;29(6):497-501. Epub 2015/11/06.	Fizikalna terapija	Koljeno	159	Da	68 tjedana
62.	Cherian JJ, Kapadia BH, McElroy MJ, Johnson AJ, Bhave A, Harwin SF, et al. Knee Osteoarthritis: Does Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Work? Orthopedics. 2016;39(1):e180-6.	Fizikalna terapija	Koljeno	63	Ne	52 tjedna
63.	Cheung C, Wyman JF, Resnick B, Savik K. Yoga for managing knee osteoarthritis in older women: a pilot randomized controlled trial. BMC complementary and alternative medicine. 2014;14:160. Epub 2014/06/03.	Fizikalna terapija	Koljeno	54	Da	2 tjedna
64.	Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, Baron G, Rialland A, Vergnaud P, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(9):1697-705. Epub 2014/05/13.	Farmakološka terapija	Šaka	30	Ne	14 tjedna
65.	Chiranthanut N, Hanprasertpong N, Teekachunhatean S. Thai massage, and Thai herbal compress versus oral ibuprofen in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. BioMed	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	18 mjeseci

	research international. 2014;2014:490512. Epub 2014/09/26.					
66.	Cho HY, Kim EH, Kim J, Yoon YW. Kinesio taping improves pain, range of motion, and proprioception in older patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2015;94(3):192-200. Epub 2015/02/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	33	Da	12 tjedana
67.	Chopra A, Saluja M, Tillu G, Sarmukkaddam S, Venugopalan A, Narsimulu G, et al. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1408-17. Epub 2013/02/01.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	423	Ne	26 tjedana
68.	Christensen R, Henriksen M, Leeds AR, Gudbergsen H, Christensen P, Sorensen TJ, et al. Effect of weight maintenance on symptoms of knee osteoarthritis in obese patients: a twelve-month randomized controlled trial. Arthritis care & research. 2015;67(5):640-50. Epub 2014/11/06.	Bihevioralna terapija	Koljeno	74	Ne	3 mjeseca
69.	Cömert Kiliç S GM, Sümbüllü MA. Is Arthrocentesis Plus Platelet-Rich Plasma Superior to Arthrocentesis Alone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(8):1473-83.	Alternativna terapija	Temporomandibularni zglob	39	Ne	8 tjedana

70.	Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2013;52(7):1303-12. Epub 2013/04/02.	Farmakološka terapija	Koljeno	472	Ne	12 tjedana
71.	Connelly AE, Tucker AJ, Tulk H, Catapang M, Chapman L, Sheikh N, et al. High-rosmarinic acid spearmint tea in the management of knee osteoarthritis symptoms. Journal of medicinal food. 2014;17(12):1361-7. Epub 2014/07/25.	Alternativna terapija	Koljeno	57	Ne	90 dana
72.	Cortes Godoy V, Gallego Izquierdo T, Lazaro Navas I, Pecos Martin D. Effectiveness of massage therapy as co-adjuvant treatment to exercise in osteoarthritis of the knee: a randomized control trial. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2014;27(4):521-9. Epub 2014/05/29.	Fizikalna terapija	Koljeno	76	Ne	12 mjeseci
73.	Coulson S, Butt H, Vecchio P, Gramotnev H, Vitetta L. Green-lipped mussel extract (Perna canaliculus) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. Inflammopharmacology. 2013;21(1):79-90. Epub 2012/07/24.	Alternativna terapija	Koljeno	56	Ne	60 dana

74.	Crossley KM, Vicenzino B, Lentzos J, Schache AG, Pandy MG, Ozturk H, et al. Exercise, education, manual-therapy and taping compared to education for patellofemoral osteoarthritis: a blinded, randomised clinical trial. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(9):1457-64.	Fizikalna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	24 tjedna
75.	Cuperus N, Hoogeboom TJ, Kersten CC, den Broeder AA, Vlieland TP, van den Ende CH. Randomized trial of the effectiveness of a non-pharmacological multidisciplinary face-to-face treatment program on daily function compared to a telephone-based treatment program in patients with generalized osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(8):1267-75. Epub 2015/04/19.	Kombinacija različitih terapija	Generalizirani OA	97	Ne	12 tjedana
76.	Cuperus N, van den Hout WB, Hoogeboom TJ, van den Hoogen FH, Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Cost-Utility and Cost-Effectiveness Analyses of Face-to-Face Versus Telephone-Based Nonpharmacologic Multidisciplinary Treatments for Patients With Generalized Osteoarthritis. Arthritis care & research. 2016;68(4):502-10. Epub 2015/09/01.	Bihevioralna terapija	Generalizirani OA	40	Ne	6 mjeseci
77.	da Silva FS, de Melo FE, do Amaral MM, Caldas VV, Pinheiro IL, Abreu BJ, et al. Efficacy of simple integrated group rehabilitation program for patients with knee osteoarthritis: Single-blind randomized controlled trial. Journal of rehabilitation research and development. 2015;52(3):309-22. Epub 2015/08/04.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	78	Ne	5 tjedana

78.	Dahlberg LE, Aydemir A, Muurahainen N, Guhring H, Fredberg Edebo H, Krarup-Jensen N, et al. A first-in-human, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose ascending study of intra-articular rhFGF18 (sprifermin) in patients with advanced knee osteoarthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(3):445-50. Epub 2016/04/07.	Alternativna terapija	Koljeno	343	Da	26 tjedana
79.	Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. The American journal of sports medicine. 2016;44(3):664-71. Epub 2016/01/23.	Alternativna terapija	Kuk	58	Ne	24 tjedna
80.	Davila-Parrilla A, Santaella-Sante B, Otero-Lopez A. Does Injection Site Matter? A Randomized Controlled Trial to Evaluate Different Entry Site Efficacy of Knee Intra-articular Injections. Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico. 2015;107(2):78-81. Epub 2015/10/06.	Farmakološka terapija	Koljeno	136	Ne	1 godina
81.	de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. Clinical orthopaedics and related research. 2013;471(2):613-20. Epub 2012/10/27.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	109	Da	18 tjedana
82.	de Oliveira Melo M, Pompeo KD, Baroni BM, Vaz MA. Effects of neuromuscular electrical stimulation and low-level laser therapy on neuromuscular parameters and health status in elderly women with knee osteoarthritis:	Fizikalna terapija	Koljeno	433	Ne	32 tjedna

	A randomized trial. Journal of rehabilitation medicine. 2016;48(3):293-9. Epub 2016/02/13.					
83.	DeCaria JE, Montero-Odasso M, Wolfe D, Chesworth BM, Petrella RJ. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: a randomized, controlled study. Archives of gerontology and geriatrics. 2012;55(2):310-5. Epub 2011/12/16.	Farmakološka terapija	Koljeno	428	Da	4 tjedna
84.	Di Sante L, Paoloni M, Dimaggio M, Colella L, Cerino A, Bernetti A, et al. Ultrasound-guided aspiration and corticosteroid injection compared to horizontal therapy for treatment of knee osteoarthritis complicated with Baker's cyst: a randomized, controlled trial. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2012;48(4):561-7. Epub 2012/04/25.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	141	Da	52 tjedna
85.	Dilek B, Gozum M, Sahin E, Baydar M, Ergor G, El O, et al. Efficacy of paraffin bath therapy in hand osteoarthritis: a single-blinded randomized controlled trial. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2013;94(4):642-9. Epub 2012/11/29.	Fizikalna terapija	Šaka	30	Ne	1 godina
86.	Diracoglu D, Tuncay TB, Sahbaz T, Aksoy C. Single versus multiple dose hyaluronic acid: Comparison of the results. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2016;29(4):881-6. Epub 2016/06/04.	Alternativna terapija	Koljeno	60	Da	1 mjesec

87.	Dumais R, Benoit C, Dumais A, Babin L, Bordage R, de Arcos C, et al. Effect of regenerative injection therapy on function and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized crossover study. Pain Med. 2012;13(8):990-9. Epub 2012/07/05.	Alternativna terapija	Koljeno	97	Ne	12 tjedana
88.	Duman I, Taskaynatan MA, Mohur H, Tan AK. Assessment of the impact of proprioceptive exercises on balance and proprioception in patients with advanced knee osteoarthritis. Rheumatology international. 2012;32(12):3793-8. Epub 2011/12/22.	Fizikalna terapija	Koljeno	422	Ne	14 dana
89.	Dundar U, Asik G, Ulasli AM, Sinici S, Yaman F, Solak O, et al. Assessment of pulsed electromagnetic field therapy with Serum YKL-40 and ultrasonography in patients with knee osteoarthritis. International journal of rheumatic diseases. 2016;19(3):287-93. Epub 2015/05/09.	Fizikalna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	4 tjedna
90.	Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, Buyukakincak O, Canturk F. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. Rheumatology international. 2013;33(3):593-9. Epub 2012/04/06.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	67	Da	12 tjedana
91.	Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2017;25(2):485-92. Epub 2016/04/09.	Alternativna terapija	Koljeno	74	Ne	24 tjedna

92.	Dwyer L, Parkin-Smith GF, Brantingham JW, Korporaal C, Cassa TK, Globe G, et al. Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial. Journal of manipulative and physiological therapeutics. 2015;38(1):1-21 e2. Epub 2014/12/03.	Fizikalna terapija	Koljeno	465	Da	6 mjeseci
93.	Dziedzic K, Nicholls E, Hill S, Hammond A, Handy J, Thomas E, et al. Self-management approaches for osteoarthritis in the hand: a 2x2 factorial randomised trial. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(1):108-18. Epub 2013/10/11.	Kombinacija različitih terapija	Šaka	76	Ne	12 mjeseci
94.	Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, Smith MD, Keller DS, Annis KM, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. The Journal of rheumatology. 2014;41(11):2249-59. Epub 2014/10/03.	Farmakološka terapija	Koljeno	47	Ne	24 tjedna
95.	Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, Smith MD, Keller DS, Annis KM, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. The Journal of rheumatology. 2014;41(11):2249-59. Epub 2014/10/03.	Farmakološka terapija	Kuk i koljeno	92	Ne	24 tjedna
96.	Elboim-Gabyzon M, Rozen N, Laufer Y. Does neuromuscular electrical stimulation enhance the effectiveness of an exercise programme in subjects with knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2013;27(3):246-57. Epub	Fizikalna terapija	Koljeno	38	Ne	12 mjeseci

	2012/09/07.					
97.	Erturk C, Altay MA, Altay N, Kalender AM, Ozturk IA. Will a single periarticular lidocaine-corticosteroid injection improve the clinical efficacy of intraarticular hyaluronic acid treatment of symptomatic knee osteoarthritis? Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2016;24(11):3653-60. Epub 2016/10/28.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	273	Ne	12 mjeseci
98.	Essex MN, O'Connell MA, Behar R, Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. International journal of rheumatic diseases. 2016;19(3):262-70. Epub 2015/05/21.	Farmakološka terapija	Koljeno	112	Da	27 tjedana
99.	Fazaa A, Souabni L, Ben Abdelghani K, Kassab S, Chekili S, Zouari B, et al. Comparison of the clinical effectiveness of thermal cure and rehabilitation in knee osteoarthritis. A randomized therapeutic trial. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2014;57(9-10):561-9. Epub 2014/12/03.	Alternativna terapija	Koljeno	22	Ne	3 mjeseca
100.	Fioravanti A, Giannitti C, Bellisai B, Iacoponi F, Galeazzi M. Efficacy of balneotherapy on pain, function and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee. International journal of biometeorology. 2012;56(4):583-90. Epub 2011/05/17.	Alternativna terapija	Koljeno	166	Ne	25 tjedana

101.	Fioravanti A, Tenti S, Giannitti C, Fortunati NA, Galeazzi M. Short- and long-term effects of mud-bath treatment on hand osteoarthritis: a randomized clinical trial. International journal of biometeorology. 2014;58(1):79-86. Epub 2013/01/15.	Alternativna terapija	Šaka	49	Ne	Nije navedeno
102.	Fioravanti A, Bacaro G, Giannitti C, Tenti S, Cheleschi S, Gui Delli GM, et al. One-year follow-up of mud-bath therapy in patients with bilateral knee osteoarthritis: a randomized, single-blind controlled trial. International journal of biometeorology. 2015;59(9):1333-43. Epub 2014/12/18.	Alternativna terapija	Koljeno	148	Ne	24 mjeseca
103.	Focht BC, Garver MJ, Devor ST, Dials J, Rose M, Lucas AR, et al. Improving maintenance of physical activity in older, knee osteoarthritis patients trial-pilot (IMPACT-P): design and methods. Contemporary clinical trials. 2012;33(5):976-82. Epub 2012/05/12.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	239	Ne	4 tjedna
104.	Focht BC, Garver MJ, Devor ST, Dials J, Lucas AR, Emery CF, et al. Group-mediated physical activity promotion and mobility in sedentary patients with knee osteoarthritis: results from the IMPACT-pilot trial. The Journal of rheumatology. 2014;41(10):2068-77. Epub 2014/09/03.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	100	Ne	3 mjeseca
105.	Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. The Journal of sports medicine and physical fitness. 2016;56(7-8):901-8. Epub 2015/07/16.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	281	Ne	6 tjedana

106.	Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(5):851-8. Epub 2014/01/08.	Alternativna terapija	Koljeno	40	Ne	12 tjedana
107.	French HP, Cusack T, Brennan A, Caffrey A, Conroy R, Cuddy V, et al. Exercise and manual physiotherapy arthritis research trial (EMPART) for osteoarthritis of the hip: a multicenter randomized controlled trial. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2013;94(2):302-14. Epub 2012/10/23.	Fizikalna terapija	Koljeno	148	Ne	4 mjeseca
108.	Fujii T, Takana K, Orita S, Inoue G, Ochiai N, Kuniyoshi K, et al. Progressive change in joint degeneration in patients with knee or hip osteoarthritis treated with fentanyl in a randomized trial. Yonsei medical journal. 2014;55(5):1379-85. Epub 2014/07/23.	Farmakološka terapija	Kuk	848	Ne	24 mjeseca
109.	Fukumoto Y, Tateuchi H, Ikezoe T, Tsukagoshi R, Akiyama H, So K, et al. Effects of high-velocity resistance training on muscle function, muscle properties, and physical performance in individuals with hip osteoarthritis: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2014;28(1):48-58. Epub 2013/07/05.	Fizikalna terapija	Kuk	74	Ne	6 mjeseci
110.	Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southworth S, Greco M, Ventura V, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial.	Farmakološka terapija	Koljeno	112	Ne	6 mjeseci

	Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(9):1400-8. Epub 2013/08/27.					
111.	Garg S, Syngle A, Vohra K. Efficacy and tolerability of advanced glycation end-products inhibitor in osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Clinical journal of pain. 2013;29(8):717-24. Epub 2013/01/29.	Farmakološka terapija	Koljeno	103	Ne	12 mjeseci
112.	Garcia-Padilla S, Duarte-Vazquez MA, Gonzalez-Romero KE, Caamano Mdel C, Rosado JL. Effectiveness of intra-articular injections of sodium bicarbonate and calcium gluconate in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind clinical trial. BMC musculoskeletal disorders. 2015;16:114. Epub 2015/05/13.	Alternativna terapija	Koljeno	51	Ne	18 mjeseci
113.	Geng XL, Lu T, Yang LB, Zhou QL, Qin H, Liang Q. Clinical curative effect observation of therapy of Chinese drug iontophoresis in treatment of degenerative osteoarthropathy. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2015;28(4 Suppl):1541-4. Epub 2015/10/04.	Alternativna terapija	Razni zglobovi	128	Da	52 tjedna
114.	Ghoochani N, Karandish M, Mowla K, Haghighizadeh MH, Jalali MT. The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. Journal of the science of food and agriculture. 2016;96(13):4377-81. Epub 2016/01/26.	Alternativna terapija	Koljeno	58	Ne	6 mjeseci

115.	Giarratana LS, Marelli BM, Crapanzano C, De Martinis SE, Gala L, Ferraro M, et al. A randomized double-blind clinical trial on the treatment of knee osteoarthritis: the efficacy of polynucleotides compared to standard hyaluronian viscosupplementation. The Knee. 2014;21(3):661-8. Epub 2014/04/08.	Alternativna terapija	Koljeno	44	Ne	3 mjeseca
116.	Gibofsky A, Hochberg MC, Jaros MJ, Young CL. Efficacy and safety of low-dose submicron diclofenac for the treatment of osteoarthritis pain: a 12 week, phase 3 study. Current medical research and opinion. 2014;30(9):1883-93. Epub 2014/07/23.	Farmakološka terapija	Kuk ili koljeno	Nije navedeno	Ne	3 mjeseca
117.	Gobbi A, Lad D, Karnatzikos G. The effects of repeated intra-articular PRP injections on clinical outcomes of early osteoarthritis of the knee. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2015;23(8):2170-7. Epub 2014/04/22.	Alternativna terapija	Koljeno	87	Ne	8 tjedana
118.	Goksen N, Calis M, Dogan S, Calis HT, Ozgocmen S. Magnetic resonance therapy for knee osteoarthritis: a randomized, double blind placebo controlled trial. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2016;52(4):431-9. Epub 2016/01/23.	Fizikalna terapija	Koljeno	117	Ne	18 tjedana
119.	S GN, Kamal W, George J, Manssor E. Radiological and biochemical effects (CTX-II, MMP-3, 8, and 13) of low-level laser therapy (LLLT) in chronic osteoarthritis in Al-Kharj, Saudi Arabia. Lasers in medical science. 2017;32(2):297-303. Epub 2016/12/04.	Fizikalna terapija	Koljeno	40	Ne	8 tjedana

120.	Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. The Journal of international medical research. 2017;45(1):59-74. Epub 2017/02/23.	Farmakološka terapija	Koljeno	54	Ne	4 tjedna
121.	Gormeli G, Gormeli CA, Ataoglu B, Colak C, Aslanturk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2017;25(3):958-65. Epub 2015/08/04.	Alternativna terapija	Koljeno	212	Da	12 mjeseci
122.	Gow JM, Tsuji WH, Williams GJ, Mytych D, Sciberras D, Searle SL, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of AMG 403, a human anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in two phase I studies with healthy volunteers and knee osteoarthritis subjects. Arthritis research & therapy. 2015;17:282. Epub 2015/10/10.	Farmakološka terapija	Koljeno	69	Ne	9 mjeseci
123.	Guarda-Nardini L, Cadorin C, Frizziero A, Ferronato G, Manfredini D. Comparison of 2 hyaluronic acid drugs for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70(11):2522-30. Epub 2012/09/04.	Alternativna terapija	Temporomandibularni zglob	192	Ne	12 mjeseci
124.	Gudbergsen H, Boesen M, Lohmander LS, Christensen R, Henriksen M, Bartels EM, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage	Bihevioralna terapija	Koljeno	90	Ne	2 mjeseca

	severity assessed by high-field MRI and radiography. Osteoarthritis and cartilage. 2012;20(6):495-502. Epub 2012/03/10.					
125.	Ha CW, Cho JJ, Elmallah RK, Cherian JJ, Kim TW, Lee MC, et al. A Multicenter, Single-Blind, Phase IIa Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Cell-Mediated Gene Therapy in Degenerative Knee Arthritis Patients. Human gene therapy Clinical development. 2015;26(2):125-30. Epub 2015/03/12.	Genetski inženjering	Koljeno	96	Ne	12 tjedana
126.	Duarte RV, Lambe T, Raphael JH, Eldabe S, Andronis L. Intrathecal drug delivery systems for the management of chronic non-cancer pain: protocol for a systematic review of economic evaluations. BMJ open. 2016;6(7):e012285. Epub 2016/07/17.	Alternativna terapija	Koljeno	27	Ne	18 mjeseci
127.	Halstead J, Chapman GJ, Gray JC, Grainger AJ, Brown S, Wilkins RA, et al. Foot orthoses in the treatment of symptomatic midfoot osteoarthritis using clinical and biomechanical outcomes: a randomised feasibility study. Clinical rheumatology. 2016;35(4):987-96. Epub 2015/04/29.	Korištenje pomagala	Srednji dio stopala (Midfoot)	68	Ne	26 tjedana
128.	Hatef MR, Mirfeizi Z, Sahebari M, Jokar MH, Mirheydari M. Superiority of laterally elevated wedged insoles to neutrally wedged insoles in medial knee osteoarthritis symptom relief. International journal of rheumatic diseases. 2014;17(1):84-8. Epub 2014/01/30.	Korištenje pomagala	Koljeno	61	Ne	3 tjedna

129.	Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG. Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(9):1706-13. Epub 2015/04/18.	Alternativna terapija	Temporomandibularni zglob	312	Ne	6 tjedana
130.	Helianthi DR, Simadibrata C, Srilestari A, Wahyudi ER, Hidayat R. Pain Reduction After Laser Acupuncture Treatment in Geriatric Patients with Knee Osteoarthritis: a Randomized Controlled Trial. Acta medica Indonesiana. 2016;48(2):114-21. Epub 2016/08/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	350	Da	12 tjedana
131.	Hellio le Graverand MP, Clemmer RS, Redifer P, Brunell RM, Hayes CW, Brandt KD, et al. A 2-year randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of oral selective iNOS inhibitor, cindunistat (SD-6010), in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(2):187-95. Epub 2012/11/13.	Farmakološka terapija	Koljeno	41	Ne	3 mjeseca
132.	Helminen EE, Sinikallio SH, Valjakka AL, Vaisanen-Rouvali RH, Arokoski JP. Effectiveness of a cognitive-behavioural group intervention for knee osteoarthritis pain: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2015;29(9):868-81. Epub 2014/11/22.	Psihološka terapija	Koljeno	174	Da	26 tjedana
133.	Hennig T, Haehre L, Hornburg VT, Mowinckel P, Norli ES, Kjeken I. Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(8):1501-8. Epub 2014/03/29.	Fizikalna terapija	Šaka	180	Ne	12 mjeseci

134.	Henriksen M, Klokker L, Graven-Nielsen T, Bartholdy C, Schjodt Jorgensen T, Bandak E, et al. Association of exercise therapy and reduction of pain sensitivity in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthritis care & research. 2014;66(12):1836-43. Epub 2014/06/07.	Fizikalna terapija	Koljeno	154	Ne	38 tjedana
135.	Henriksen M, Christensen R, Klokker L, Bartholdy C, Bandak E, Ellegaard K, et al. Evaluation of the benefit of corticosteroid injection before exercise therapy in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. JAMA internal medicine. 2015;175(6):923-30. Epub 2015/03/31.	Farmakološka terapija	Koljeno	1048	Da	2 godine
136.	Hermann A, Holsgaard-Larsen A, Zerahn B, Mejdahl S, Overgaard S. Preoperative progressive explosive-type resistance training is feasible and effective in patients with hip osteoarthritis scheduled for total hip arthroplasty--a randomized controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2016;24(1):91-8. Epub 2015/08/19.	Fizikalna terapija	Kuk	Nije navedeno	Ne	7 godina
137.	Hermann M, Nilsen T, Eriksen CS, Slatkowsky-Christensen B, Haugen IK, Kjeken I. Effects of a soft prefabricated thumb orthosis in carpometacarpal osteoarthritis. Scandinavian journal of occupational therapy. 2014;21(1):31-9. Epub 2013/11/13.	Kombinacija različitih terapija	Palac	291	Ne	12 mjeseci
138.	Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE, Battersby R, Hynes K, et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):23-9.	Alternativna terapija	Koljeno	60	Ne	4 tjedna

	Epub 2015/09/12.					
139.	Hinman RS, Wrigley TV, Metcalf BR, Campbell PK, Paterson KL, Hunter DJ, et al. Unloading Shoes for Self-management of Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. Annals of internal medicine. 2016;165(6):381-9. Epub 2016/07/12.	Korištenje pomagala	Koljeno	50	Ne	6 mjeseci
140.	Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):37-44. Epub 2015/01/16.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	53	Ne	6 mjeseci
141.	Horng HC, Kuo CP, Cherng CH, Yeh CC, Wang TC, Liaw WJ, et al. The effects of collateral meridian therapy for knee osteoarthritis pain management: a pilot study. Journal of manipulative and physiological therapeutics. 2013;36(1):51-6. Epub 2013/02/06.	Alternativna terapija	Koljeno	153	Ne	24 tjedna
142.	Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, Birbara C, Conrozier T, Skrepnik N, et al. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2014;22(7):1684-92. Epub 2013/02/19.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	40	Ne	6 tjedana

143.	Hsieh RL, Lo MT, Lee WC, Liao WC. Therapeutic effects of short-term monochromatic infrared energy therapy on patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy. 2012;42(11):947-56. Epub 2012/09/11.	Fizikalna terapija	Koljeno	68	Ne	29 mjeseci
144.	Hsieh RL, Lee WC. Clinical effects of lateral wedge arch support insoles in knee osteoarthritis: A prospective double-blind randomized study. Medicine. 2016;95(27):e3952. Epub 2016/07/12.	Korištenje pomagala	Koljeno	79	Ne	1 tjedan
145.	Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. Pain. 2012;153(9):1837-46. Epub 2012/06/26.	Farmakološka terapija	Koljeno	341	Ne	9 mjeseci
146.	Hunt MA, Keefe FJ, Bryant C, Metcalf BR, Ahamed Y, Nicholas MK, et al. A physiotherapist-delivered, combined exercise and pain coping skills training intervention for individuals with knee osteoarthritis: a pilot study. The Knee. 2013;20(2):106-12. Epub 2012/08/28.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	40	Ne	12 tjedana
147.	Hunter D, Gross KD, McCree P, Li L, Hirko K, Harvey WF. Realignment treatment for medial tibiofemoral osteoarthritis: randomised trial. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(10):1658-65. Epub 2012/03/02.	Korištenje pomagala	Koljeno	221	Ne	12 tjedana

148.	Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F, Guermazi A, Loeser RF, Nicklas BJ, et al. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(7):1090-8. Epub 2015/04/19.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	34	Ne	8 tjedana
149.	Iannitti T, Rottigni V, Palmieri B. A pilot study to compare two different hyaluronic acid compounds for treatment of knee osteoarthritis. International journal of immunopathology and pharmacology. 2012;25(4):1093-8. Epub 2013/01/10.	Alternativna terapija	Koljeno	84	Ne	3 tjedna
150.	Imamura M, Alamino S, Hsing WT, Alfieri FM, Schmitz C, Battistella LR. Radial extracorporeal shock wave therapy for disabling pain due to severe primary knee osteoarthritis. Journal of rehabilitation medicine. 2017;49(1):54-62. Epub 2016/12/03.	Fizikalna terapija	Koljeno	40	Ne	4 tjedna
151.	Imoto AM, Peccin MS, Teixeira LE, Silva KN, Abrahao M, Trevisani VF. Is neuromuscular electrical stimulation effective for improving pain, function and activities of daily living of knee osteoarthritis patients? A randomized clinical trial. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 2013;131(2):80-7. Epub 2013/05/10.	Fizikalna terapija	Koljeno	90	Ne	52 tjedna
152.	Ip D. Does addition of low-level laser therapy (LLLT) in conservative care of knee arthritis successfully postpone the need for joint replacement? Lasers in medical science. 2015;30(9):2335-9. Epub 2015/10/01.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	46	Ne	12 tjedana

153.	Ip D, Fu NY. Can combined use of low-level lasers and hyaluronic acid injections prolong the longevity of degenerative knee joints? Clinical interventions in aging. 2015;10:1255-8. Epub 2015/09/09.	Fizikalna terapija	Koljeno	111	Ne	12 mjeseci
154.	Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. Arthritis research & therapy. 2014;16(1):R18. Epub 2014/01/22.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	60	Da	6 mjeseci
155.	Jabbari M, Hashempur MH, Razavi SZ, Shahraki HR, Kamalinejad M, Emtiazy M. Efficacy and short-term safety of topical Dwarf Elder (Sambucus ebulus L.) versus diclofenac for knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, active-controlled trial. Journal of ethnopharmacology. 2016;188:80-6. Epub 2016/04/30.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	82	Ne	12 tjedana
156.	Jahangiri A, Moghaddam FR, Najafi S. Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2014;19(5):737-43. Epub 2014/08/28.	Alternativna terapija	Karpometak arpalni zglob palca	100	Ne	6 godina
157.	Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized	Alternativna terapija	Koljeno	101	Ne	2 tjedna

	Clinical Trial. Jama. 2016;315(10):1005-13. Epub 2016/03/10.					
158.	Jones RK, Nester CJ, Richards JD, Kim WY, Johnson DS, Jari S, et al. A comparison of the biomechanical effects of valgus knee braces and lateral wedged insoles in patients with knee osteoarthritis. Gait & posture. 2013;37(3):368-72. Epub 2012/08/28.	Korištenje pomagala	Koljeno	162	Ne	24 tjedna
159.	Jorge RT, Souza MC, Chiari A, Jones A, Fernandes Ada R, Lombardi Junior I, et al. Progressive resistance exercise in women with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2015;29(3):234-43. Epub 2014/07/06.	Fizikalna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	12 mjeseci
160.	Kanat E, Alp A, Yurtkuran M. Magnetotherapy in hand osteoarthritis: a pilot trial. Complementary therapies in medicine. 2013;21(6):603-8. Epub 2013/11/28.	Fizikalna terapija	Šaka	44	Ne	4 tjedna
161.	Kapadia BH, Cherian JJ, Starr R, Chughtai M, Mont MA, Harwin SF, et al. Gait Using Pneumatic Brace for End-Stage Knee Osteoarthritis. The journal of knee surgery. 2016;29(3):218-23. Epub 2016/03/11.	Korištenje pomagala	Koljeno	150	Ne	12 mjeseci
162.	Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, Bihlet A, Andersen JR, Riis BJ, et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(4):532-43. Epub 2015/01/15.	Alternativna terapija	Koljeno	454	Ne	24 tjedna

163.	Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, Bihlet A, Andersen JR, Riis BJ, et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(4):532-43. Epub 2015/01/15.	Alternativna terapija	Koljeno	394	Ne	24 tjedna
164.	Kasemsuk T, Saengpetch N, Sibmooh N, Unchern S. Improved WOMAC score following 16-week treatment with bromelain for knee osteoarthritis. Clinical rheumatology. 2016;35(10):2531-40. Epub 2016/07/30.	Alternativna terapija	Koljeno	103	Ne	6 tjedana
165.	Khanasuk Y, Dechmaneenin T, Tanavalee A. Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-ml injection of hylan G-F 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: a preliminary study. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2012;95 Suppl 10:S92-7. Epub 2013/03/05.	Alternativna terapija	Koljeno	149	Ne	6 mjeseci
166.	Kheshie AR, Alayat MS, Ali MM. High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Lasers in medical science. 2014;29(4):1371-6. Epub 2014/02/04.	Fizikalna terapija	Koljeno	233	Ne	3 godine
167.	S CK. Does Injection of Corticosteroid After Arthrocentesis Improve Outcomes of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(11):2151-8.	Kombinacija različitih terapija	Temporomandibularni zglob	435	Ne	12 mjeseci

168.	Kim IS, Chung SH, Park YJ, Kang HY. The effectiveness of an aquarobic exercise program for patients with osteoarthritis. Applied nursing research : ANR. 2012;25(3):181-9. Epub 2011/01/05.	Fizikalna terapija	Razni zglobovi	98	Ne	24 tjedna
169.	Kim TW, Park SJ, Lim SH, Seong SC, Lee S, Lee MC. Which analgesic mixture is appropriate for periarticular injection after total knee arthroplasty? Prospective, randomized, double-blind study. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2015;23(3):838-45. Epub 2014/10/08.	Alternativna terapija	Koljeno	28	Ne	6 tjedana
170.	Knoop J, Dekker J, van der Leeden M, van der Esch M, Thorstensson CA, Gerritsen M, et al. Knee joint stabilization therapy in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(8):1025-34. Epub 2013/06/01.	Fizikalna terapija	koljeno	59	Ne	6 tjedana
171.	Kocyigit F, Turkmen MB, Acar M, Guldane N, Kose T, Kuyucu E, et al. Kinesio taping or sham taping in knee osteoarthritis? A randomized, double-blind, sham-controlled trial. Complementary therapies in clinical practice. 2015;21(4):262-7. Epub 2015/11/18.	Fizikalna terapija	Koljeno	58	Ne	3 tjedna
172.	Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind randomized placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. 2015;20(3):186-91. Epub 2015/02/01.	Alternativna terapija	Koljeno	87	Da	12 mjeseci

173.	Koli J, Multanen J, Kujala UM, Hakkinen A, Nieminen MT, Kautiainen H, et al. Effects of Exercise on Patellar Cartilage in Women with Mild Knee Osteoarthritis. Medicine and science in sports and exercise. 2015;47(9):1767-74. Epub 2015/02/11.	Fizikalna terapija	Koljeno	118	Ne	2 mjeseca
174.	Kovacs C, Pecze M, Tihanyi A, Kovacs L, Balogh S, Bender T. The effect of sulphurous water in patients with osteoarthritis of hand. Double-blind, randomized, controlled follow-up study. Clinical rheumatology. 2012;31(10):1437-42. Epub 2012/07/31.	Alternativna terapija	Šaka	90	Da	48 tjedana
175.	Kovacs C, Bozsik A, Pecze M, Borbely I, Fogarasi A, Kovacs L, et al. Effects of sulfur bath on hip osteoarthritis: a randomized, controlled, single-blind, follow-up trial: a pilot study. International journal of biometeorology. 2016;60(11):1675-80. Epub 2016/11/01.	Kombinacija različitih terapija	Kuk	40	Ne	12 tjedana
176.	Kudo M, Watanabe K, Otsubo H, Kamiya T, Kaneko F, Katayose M, et al. Analysis of effectiveness of therapeutic exercise for knee osteoarthritis and possible factors affecting outcome. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2013;18(6):932-9. Epub 2013/10/03.	Fizikalna terapija	Koljeno	41	Ne	8 tjedana
177.	Kulisch A, Benko A, Bergmann A, Gyarmati N, Horvath H, Kranicz A, et al. Evaluation of the effect of Lake Heviz thermal mineral water in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, single-blind, follow-up study. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2014;50(4):373-	Alternativna terapija	Koljeno	20	Ne	4 tjedna

	81. Epub 2014/03/07.					
178.	Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, Inoue N, Venkateswarathirukumara S. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. Journal of the science of food and agriculture. 2015;95(4):702-7. Epub 2014/05/24.	Alternativna terapija	Koljeno	203	Ne	3 mjeseca
179.	Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. Clinical interventions in aging. 2014;9:451-8. Epub 2014/03/29.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	364	Da	52 tjedna
180.	Kwon YW, Eisenberg G, Zuckerman JD. Sodium hyaluronate for the treatment of chronic shoulder pain associated with glenohumeral osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of shoulder and elbow surgery. 2013;22(5):584-94. Epub 2013/01/22.	Alternativna terapija	Rame	30	Ne	12 tjedana
181.	Lao L, Hochberg M, Lee DYW, Gilpin AMK, Fong HHS, Langenberg P, et al. Huo-Luo-Xiao-Ling (HLXL)-Dan, a Traditional Chinese Medicine, for patients with osteoarthritis of the knee: a multi-site, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II clinical trial. Osteoarthritis and cartilage.	Alternativna terapija	Koljeno	66	Ne	12 mjeseci

	2015;23(12):2102-8. Epub 2015/06/24.					
182.	Laslett LL, Quinn SJ, Darian-Smith E, Kwok M, Fedorova T, Korner H, et al. Treatment with 4Jointz reduces knee pain over 12 weeks of treatment in patients with clinical knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2012;20(11):1209-16. Epub 2012/08/07.	Alternativna terapija	Koljeno	75	Ne	Ishodi su mjereni prije i nakon jednog TENS tretmana.
183.	Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(8):1322-8. Epub 2012/02/23.	Farmakološka terapija	Koljeno	251	Ne	8 tjedana
184.	Laufer Y, Shtraker H, Elboim Gabyzon M. The effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation in subjects with knee osteoarthritis: a 3-month follow-up study. Clinical interventions in aging. 2014;9:1153-61. Epub 2014/08/02.	Fizikalna terapija	Koljeno	55	Ne	52 tjedna
185.	Lee MC, Ha CW, Elmallah RK, Cherian JJ, Cho JJ, Kim TW, et al. A placebo-controlled randomised trial to assess the effect of TGF-ss1-expressing chondrocytes in patients with arthritis of the knee. The bone & joint journal. 2015;97-B(7):924-32. Epub 2015/07/02.	Genetski inženjering	Koljeno	60	Ne	3 mjeseca

186.	Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman MG, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(1):17-25. Epub 2013/11/05.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	88	Ne	6 mjeseci
187.	Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, Krantz EF, Kruger DS, Guermazi A, et al. Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014;66(7):1820-31. Epub 2014/04/18.	Alternativna terapija	Koljeno	57	Ne	12 mjeseci
188.	Lomonte AB, de Morais MG, de Carvalho LO, Zerbini CA. Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intraarticular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-week Study. The Journal of rheumatology. 2015;42(9):1677-84. Epub 2015/07/03.	Farmakološka terapija	Koljeno	60	Ne	3 mjeseca
189.	Lu DF, Hart LK, Lutgendorf SK, Perkhounkova Y. The effect of healing touch on the pain and mobility of persons with osteoarthritis: a feasibility study. Geriatr Nurs. 2013;34(4):314-22. Epub 2013/07/10.	Alternativna terapija	Koljeno	103	Ne	2 tjedna
190.	Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition journal. 2016;15:14. Epub 2016/01/30.	Alternativna terapija	Koljeno	34	Ne	6 tjedana

191.	Luksurapan W, Boonhong J. Effects of phonophoresis of piroxicam and ultrasound on symptomatic knee osteoarthritis. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2013;94(2):250-5. Epub 2012/10/16.	Fizikalna terapija	Koljeno	34	Ne	12 tjedana
192.	Lun V, Marsh A, Bray R, Lindsay D, Wiley P. Efficacy of Hip Strengthening Exercises Compared With Leg Strengthening Exercises on Knee Pain, Function, and Quality of Life in Patients With Knee Osteoarthritis. Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine. 2015;25(6):509-17. Epub 2015/01/16.	Fizikalna terapija	Koljeno	49	Ne	12 tjedana
193.	Madani AS, Ahrari F, Nasiri F, Abtahi M, Tuner J. Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. Cranio : the journal of craniomandibular practice. 2014;32(1):38-44. Epub 2014/03/26.	Fizikalna terapija	Temporomandibularni zglob	95	Da	24 tjedna
194.	Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. Inflammopharmacology. 2013;21(2):129-36. Epub 2012/12/18.	Alternativna terapija	Koljeno	30	Ne	8 tjedana
195.	Magana-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodriguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. Drug research. 2013;63(6):289-92. Epub 2013/03/26.	Farmakološka terapija	Koljeno	109	Ne	6 mjeseci

196.	Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S. Effects of l-Carnitine Supplementation on Serum Inflammatory Factors and Matrix Metalloproteinase Enzymes in Females with Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Journal of the American College of Nutrition. 2016;35(7):597-603. Epub 2016/11/03.	Alternativna terapija	Koljeno	50	Ne	4 tjedna
197.	Maheu E, Cadet C, Marty M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(2):376-84. Epub 2013/01/25.	Alternativna terapija	Kuk	Nije navedeno	Ne	8 tjedana
198.	Malas FU, Ozcakar L, Kaymak B, Ulasli A, Guner S, Kara M, et al. Effects of different strength training on muscle architecture: clinical and ultrasonographic evaluation in knee osteoarthritis. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2013;5(8):655-62. Epub 2013/03/12.	Fizikalna terapija	Koljeno	113	Ne	4 tjedna
199.	Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S, Zemestani M, Vatankhah AM. L-Carnitine supplementation improved clinical status without changing oxidative stress and lipid profile in women with knee osteoarthritis. Nutr Res. 2015;35(8):707-15. Epub 2015/07/08.	Alternativna terapija	Koljeno	233	Ne	12 mjeseci
200.	Marra CA, Cibere J, Grubisic M, Grindrod KA, Gastonguay L, Thomas JM, et al. Pharmacist-initiated intervention trial in osteoarthritis: a multidisciplinary intervention for knee osteoarthritis. Arthritis care &	Kombinacija različitih terapija	koljeno	Nije navedeno	Ne	4 tjedna

	research. 2012;64(12):1837-45. Epub 2012/08/30.					
201.	Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). BMC musculoskeletal disorders. 2016;17:94. Epub 2016/02/26.	Alternativna terapija	Koljeno	131	Ne	2 mjeseca
202.	Martins F, Kaster T, Schutzler L, Witt CM. Factors influencing further acupuncture usage and a more positive outcome in patients with osteoarthritis of the knee and the hip: a 3-year follow-up of a randomized pragmatic trial. The Clinical journal of pain. 2014;30(11):953-9. Epub 2013/12/19.	Fizikalna terapija	Kuk i koljeno	18	Ne	12 tjedana
203.	Mascarin NC, Vancini RL, Andrade ML, Magalhaes Ede P, de Lira CA, Coimbra IB. Effects of kinesiotherapy, ultrasound and electrotherapy in management of bilateral knee osteoarthritis: prospective clinical trial. BMC musculoskeletal disorders. 2012;13:182. Epub 2012/09/25.	Fizikalna terapija	Koljeno	121	Ne	6 mjeseci
204.	Mattiello-Sverzut AC, Petersen SG, Kjaer M, Mackey AL. Morphological adaptation of muscle collagen and receptor of advanced glycation end product (RAGE) in osteoarthritis patients with 12 weeks of resistance training: influence of anti-inflammatory or glucosamine treatment. Rheumatology international.	Kombinacija različitih terapija	koljeno	28	Ne	12 tjedana

	2013;33(9):2215-24. Epub 2013/02/28.					
205.	Mavrommatis CI, Argyra E, Vadalouka A, Vasilakos DG. Acupuncture as an adjunctive therapy to pharmacological treatment in patients with chronic pain due to osteoarthritis of the knee: a 3-armed, randomized, placebo-controlled trial. Pain. 2012;153(8):1720-6. Epub 2012/06/26.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	341	Ne	9 mjeseci
206.	McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. Jama. 2013;309(2):155-62. Epub 2013/01/10.	Farmakološka terapija	Koljeno	61	Ne	12 tjedana
207.	Melo Mde O, Pompeo KD, Brodt GA, Baroni BM, da Silva Junior DP, Vaz MA. Effects of neuromuscular electrical stimulation and low-level laser therapy on the muscle architecture and functional capacity in elderly patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2015;29(6):570-80. Epub 2014/09/28.	Fizikalna terapija	Koljeno	56	Ne	30 tjedana
208.	Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. Jama.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	24	Ne	42 dana

	2013;310(12):1263-73. Epub 2013/09/26.					
209.	Mikkelsen LR, Mikkelsen SS, Christensen FB. Early, intensified home-based exercise after total hip replacement--a pilot study. Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy. 2012;17(4):214-26. Epub 2012/03/28.	Fizikalna terapija	Kuk	213	Ne	6 tjedana
210.	Mizusaki Imoto A, Peccin S, Gomes da Silva KN, de Paiva Teixeira LE, Abrahao MI, Fernandes Moca Trevisani V. Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with exercises versus an exercise program on the pain and the function in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. BioMed research international. 2013;2013:272018. Epub 2013/10/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	144	Ne	4 tjedna
211.	Moe RH, Grotle M, Kjeken I, Olsen IC, Mowinckel P, Haavardsholm EA, et al. Effectiveness of an Integrated Multidisciplinary Osteoarthritis Outpatient Program versus Outpatient Clinic as Usual: A Randomized Controlled Trial. The Journal of rheumatology. 2016;43(2):411-8. Epub 2015/12/17.	Bihevioralna terapija	Ruka, kuk, koljeno, ili generalizirani OA	67	Ne	19 mjeseci
212.	Monfort J, Rotes-Sala D, Segales N, Montanes FJ, Orellana C, Llorente-Onaindia J, et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal	Kombinacija različitih terapija	Karpometak arpalni zglob palca	68	Ne	4 tjedna

	joint: results of a 6-month single-masked randomized study. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2015;82(2):116-21. Epub 2014/10/15.					
213.	Mont MA, Cherian JJ, Bhave A, Starr R, Elmallah RK, Beaver WB, Jr., et al. Unloader Bracing for Knee Osteoarthritis: A Pilot Study of Gait and Function. Surgical technology international. 2015;27:287-93. Epub 2015/12/19.	Korištenje pomagala	Koljeno	52	Ne	3 mjeseca
214.	Montanez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, Otero E, Del Valle M, Prat I, et al. Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritic Knee Pain: A Randomized Clinical Trial in the Context of the Spanish National Health Care System. International journal of molecular sciences. 2016;17(7). Epub 2016/07/08.	Alternativna terapija	Koljeno	70	Ne	6 mjeseci
215.	Morris M, Pellow J, Solomon EM, Tsele-Tebakang T. Physiotherapy and a Homeopathic Complex for Chronic Low-back Pain Due to Osteoarthritis: A Randomized, Controlled Pilot Study. Alternative therapies in health and medicine. 2016;22(1):48-56. Epub 2016/01/17.	Kombinacija različitih terapija	OA lumbalne kralježnice	50	Ne	3 mjeseca
216.	Mu R, Bao CD, Chen ZW, Zheng Y, Wang GC, Zhao DB, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial. Clinical rheumatology. 2016;35(1):165-73. Epub 2014/06/14.	Farmakološka terapija	Koljeno	70	Ne	12 tjedana

217.	Multanen J, Nieminen MT, Hakkinen A, Kujala UM, Jamsa T, Kautiainen H, et al. Effects of high-impact training on bone and articular cartilage: 12-month randomized controlled quantitative MRI study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2014;29(1):192-201. Epub 2013/06/19.	Fizikalna terapija	Koljeno	90	Da	26 tjedana
218.	Murphy SL, Kratz AL, Kidwell K, Lyden AK, Geisser ME, Williams DA. Brief time-based activity pacing instruction as a singular behavioral intervention was not effective in participants with symptomatic osteoarthritis. Pain. 2016;157(7):1563-73. Epub 2016/03/11.	Bihevioralna terapija	Kuk ili koljeno	221	Da	12 tjedana
219.	Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2014;19(6):933-9. Epub 2014/10/14.	Alternativna terapija	Koljeno	69	Ne	70 dana
220.	Nelson FR, Zvirbulis R, Pilla AA. Non-invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: a randomized double-blind pilot study. Rheumatology international. 2013;33(8):2169-73. Epub 2012/03/28.	Fizikalna terapija	Koljeno	620	Ne	2 tjedna
221.	Nelson FR, Zvirbulis RA, Zonca B, Li KW, Turner SM, Pasierb M, et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc(R)) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function,	Alternativna terapija	Koljeno	41	Ne	12 dana

	bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. Rheumatology international. 2015;35(1):43-52. Epub 2014/06/06.					
222.	Niempoog S, Siriarchavatana P, Kajsongkram T. The efficacy of Plygersic gel for use in the treatment of osteoarthritis of the knee. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2012;95 Suppl 10:S113-9. Epub 2013/03/05.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	450	Ne	12 tjedana
223.	Nishii T, Tamura S, Shiomi T, Yoshikawa H, Sugano N. Alendronate treatment for hip osteoarthritis: prospective randomized 2-year trial. Clinical rheumatology. 2013;32(12):1759-66. Epub 2013/07/25.	Farmakološka terapija	Kuk	Nije navedeno	Ne	12 tjedana
224.	Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, Pesce V, Tafuri S, Fiore A, et al. Methylsulfonylmethane and boswellic acids versus glucosamine sulfate in the treatment of knee arthritis: Randomized trial. International journal of immunopathology and pharmacology. 2016;29(1):140-6. Epub 2015/12/20.	Alternativna terapija	Koljeno	67	Ne	19 mjeseci
225.	Ohtori S, Inoue G, Orita S, Takaso M, Eguchi Y, Ochiai N, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. Yonsei medical journal. 2013;54(5):1253-8. Epub 2013/08/07.	Farmakološka terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	6 mjeseci
226.	Ojoawo AO, Olaogun MO, Hassan MA. Comparative effects of proprioceptive and isometric exercises on pain intensity and difficulty in patients with knee osteoarthritis: A randomised control study. Technology and health care : official journal of the European Society	Fizikalna terapija	Koljeno	50	Ne	4 tjedna

	for Engineering and Medicine. 2016;24(6):853-63. Epub 2016/07/20.					
227.	Oliveira AM, Peccin MS, Silva KN, Teixeira LE, Trevisani VF. Impact of exercise on the functional capacity and pain of patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. Revista brasileira de reumatologia. 2012;52(6):876-82. Epub 2012/12/12.	Fizikalna terapija	Koljeno	91	Ne	1 godina
228.	Osteras N, Hagen KB, Grotle M, Sand-Svartrud AL, Mowinckel P, Kjeken I. Limited effects of exercises in people with hand osteoarthritis: results from a randomized controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(9):1224-33. Epub 2014/07/11.	Fizikalna terapija	Šaka	Nije navedeno	Ne	6 tjedana
229.	Palmer S, Domaille M, Cramp F, Walsh N, Pollock J, Kirwan J, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunct to education and exercise for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthritis care & research. 2014;66(3):387-94. Epub 2013/08/29.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	42	Ne	2 godine
230.	Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. Drug design, development and therapy. 2013;7:7-12. Epub 2013/01/18.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	Nije navedeno	Da	64 tjedna

231.	Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Phytotherapy research : PTR. 2014;28(11):1625-31. Epub 2014/05/24.	Alternativna terapija	Koljeno	41	Ne	12 tjedana
232.	Paolillo AR, Paolillo FR, Joao JP, Joao HA, Bagnato VS. Synergic effects of ultrasound and laser on the pain relief in women with hand osteoarthritis. Lasers in medical science. 2015;30(1):279-86. Epub 2014/09/23.	Fizikalna terapija	Šaka	Nije navedeno	Ne	6 mjeseci
233.	Paramdeep G. Efficacy and tolerability of ginger (Zingiber officinale) in patients of osteoarthritis of knee. Indian journal of physiology and pharmacology. 2013;57(2):177-83. Epub 2014/03/13.	Alternativna terapija	Koljeno	46	Ne	2 tjedna
234.	Park YG, Ha CW, Han CD, Bin SI, Kim HC, Jung YB, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter comparative study on the safety and efficacy of Celecoxib and GCSB-5, dried extracts of six herbs, for the treatment of osteoarthritis of knee joint. Journal of ethnopharmacology. 2013;149(3):816-24. Epub 2013/08/21.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	45	Ne	6 tjedana
235.	Pascarelli NA, Cheleschi S, Bacaro G, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Effect of Mud-Bath Therapy on Serum Biomarkers in Patients with Knee Osteoarthritis: Results from a Randomized Controlled Trial. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2016;18(3-4):232-7. Epub 2016/05/28.	Alternativna terapija	Koljeno	323	Ne	12 tjedana

236.	Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. The American journal of sports medicine. 2013;41(2):356-64. Epub 2013/01/10.	Alternativna terapija	Koljeno	42	Ne	12 mjeseci
237.	Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, Bates D. Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study. BMC musculoskeletal disorders. 2016;17:67. Epub 2016/02/11.	Alternativna terapija	Koljeno	381	Da	32 tjedna
238.	Petrella RJ, Emans PJ, Alleyne J, Dellaert F, Gill DP, Maroney M. Safety and performance of Hydros and Hydros-TA for knee osteoarthritis: a prospective, multicenter, randomized, double-blind feasibility trial. BMC musculoskeletal disorders. 2015;16:57. Epub 2015/04/19.	Alternativna terapija	Koljeno	79	Ne	2 godine
239.	Plaster R, Vieira WB, Alencar FA, Nakano EY, Liebano RE. Immediate effects of electroacupuncture and manual acupuncture on pain, mobility and muscle strength in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society. 2014;32(3):236-41. Epub 2014/02/26.	Fizikalna terapija	Koljeno	48	Ne	12 h nakon-injekcije
240.	Poulsen E, Hartvigsen J, Christensen HW, Roos EM, Vach W, Overgaard S. Patient education with or without manual therapy compared to a control group in patients with osteoarthritis of the hip. A proof-of-principle three-	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	19	Ne	12 tjedana

	arm parallel group randomized clinical trial. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(10):1494-503. Epub 2013/06/25.					
241.	Prior MJ, Harrison DD, Frustaci ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis. Current medical research and opinion. 2014;30(11):2377-87. Epub 2014/08/15.	Farmakološka terapija	Kuk ili koljeno	70	Ne	7 godina
242.	Provenza JR, Shinjo SK, Silva JM, Peron CR, Rocha FA. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. Clinical rheumatology. 2015;34(8):1455-62. Epub 2014/08/03.	Alternativna terapija	Koljeno	70	Ne	4 tjedna
243.	Puente R, Illnait J, Mas R, Carbajal D, Mendoza S, Fernandez JC, et al. Evaluation of the effect of D-002, a mixture of beeswax alcohols, on osteoarthritis symptoms. The Korean journal of internal medicine. 2014;29(2):191-202. Epub 2014/03/22.	Alternativna terapija	Koljeno, kuk , ili prsti	12	Ne	9 tjedana
244.	Qiqing C, Hongting J, Bin H, Liang W, Luwei X, Peijian T. Effect of Huqian Wan on liver-Yin and kidney-Yin deficiency patterns in patients with knee osteoarthritis. Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan. 2015;35(4):417-21. Epub 2015/10/03.	Alternativna terapija	Koljeno	73	Ne	24 tjedna

245.	Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Annals of family medicine. 2013;11(3):229-37. Epub 2013/05/22.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	60	Ne	6 tjedana
246.	Rabini A, Piazzini DB, Tancredi G, Foti C, Milano G, Ronconi G, et al. Deep heating therapy via microwave diathermy relieves pain and improves physical function in patients with knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2012;48(4):549-59. Epub 2012/07/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	30	Ne	12 mjeseci
247.	Rabini A, De Sire A, Marzetti E, Gimigliano R, Ferriero G, Piazzini DB, et al. Effects of focal muscle vibration on physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2015;51(5):513-20. Epub 2015/05/21.	Fizikalna terapija	Koljeno	170	Ne	12 tjedana
248.	Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. Clinical rheumatology. 2012;31(9):1347-57. Epub 2012/06/26.	Alternativna terapija	Koljeno	60	Ne	2 mjeseca
249.	Rauck R, Rapoport R, Thipphawong J. Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. Pain practice : the official journal of	Farmakološka terapija	Kuk i koljeno	36	Ne	16 tjedana

	World Institute of Pain. 2013;13(1):18-29. Epub 2012/04/28.					
250.	Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, Bensen W, Chapurlat R, Chevalier X, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(2):179-86. Epub 2012/11/03.	Farmakološka terapija	Koljeno	89	Ne	26 tjedana
251.	Rini C, Porter LS, Somers TJ, McKee DC, DeVellis RF, Smith M, et al. Automated Internet-based pain coping skills training to manage osteoarthritis pain: a randomized controlled trial. Pain. 2015;156(5):837-48. Epub 2015/03/04.	Bihevioralna terapija	Kuk i koljeno	Nije navedeno	Ne	24 tjedna
252.	Ripa SR, McCarberg BH, Munera C, Wen W, Landau CJ. A randomized, 14-day, double-blind study evaluating conversion from hydrocodone/acetaminophen (Vicodin) to buprenorphine transdermal system 10 mug/h or 20 mug/h in patients with osteoarthritis pain. Expert opinion on pharmacotherapy. 2012;13(9):1229-41. Epub 2012/03/14.	Farmakološka terapija	Kuk i koljeno	Nije navedeno	Ne	12 tjedana
253.	Romero-Cerecero O, Meckes-Fischer M, Zamilpa A, Enrique Jimenez-Ferrer J, Nicasio-Torres P, Perez-Garcia D, et al. Clinical trial for evaluating the effectiveness and tolerability of topical Sphaeralcea angustifolia treatment in hand osteoarthritis. Journal of	Kombinacija različitih terapija	Šaka	1371	Ne	3 godine

	ethnopharmacology. 2013;147(2):467-73. Epub 2013/03/27.					
254.	Rosedale R, Rastogi R, May S, Chesworth BM, Filice F, Willis S, et al. Efficacy of exercise intervention as determined by the McKenzie System of Mechanical Diagnosis and Therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy. 2014;44(3):173-81, A1-6. Epub 2014/01/24.	Fizikalna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	6 mjeseci
255.	Rossini M, Adami S, Fracassi E, Viapiana O, Orsolini G, Povino MR, et al. Effects of intra-articular clodronate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Rheumatology international. 2015;35(2):255-63. Epub 2014/08/02.	Farmakološka terapija	Koljeno	340	Da	2 godine
256.	Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. The Journal of rheumatology. 2013;40(10):1742-8. Epub 2013/09/03.	Farmakološka terapija	Koljeno	99	Ne	6 tjedana
257.	Saccomanno MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. Knee surgery, sports traumatology,	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	30	Ne	Nije navedeno

	arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2016;24(5):1686-94. Epub 2015/12/22.					
258.	Salacinski AJ, Krohn K, Lewis SF, Holland ML, Ireland K, Marchetti G. The effects of group cycling on gait and pain-related disability in individuals with mild-to-moderate knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy. 2012;42(12):985-95. Epub 2012/09/07.	Fizikalna terapija	Koljeno	47	Ne	12 tjedana
259.	Samut G, Dincer F, Ozdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. Modern rheumatology. 2015;25(6):919-24. Epub 2015/04/08.	Fizikalna terapija	Koljeno	171	Ne	6 mjeseci
260.	Sanchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2012;28(8):1070-8. Epub 2012/07/31.	Farmakološka terapija	Koljeno	64	Ne	2 tjedna
261.	Sanga P, Katz N, Polverejan E, Wang S, Kelly KM, Haeussler J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fulranumab, an anti-nerve growth factor antibody, in the	Farmakološka terapija	Kuk ili koljeno	60	Ne	Nije navedeno

	treatment of patients with moderate to severe osteoarthritis pain. Pain. 2013;154(10):1910-9. Epub 2013/06/12.					
262.	Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. Clinical orthopaedics and related research. 2013;471(11):3556-62. Epub 2013/08/02.	Farmakološka terapija	Koljeno	43	Ne	3 mjeseca
263.	Saraboon Y, Aree-Ue S, Maruo SJ. The Effect of Multifactorial Intervention Programs on Health Behavior and Symptom Control Among Community-Dwelling Overweight Older Adults With Knee Osteoarthritis. Orthopedic nursing. 2015;34(5):296-308. Epub 2015/09/17.	Bihevioralna terapija	Koljeno	30	Ne	6 mjeseci
264.	Schencking M, Wilm S, Redaelli M. A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis: a pilot trial. Journal of integrative medicine. 2013;11(1):17-25. Epub 2013/03/08.	Fizikalna terapija	Kuk ili koljeno	78	Ne	12 tjedana
265.	Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings EL, Greenberg HS, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(6):1202-11. Epub 2014/03/15.	Farmakološka terapija	Kuk ili koljeno	35	Ne	3 mjeseca

266.	Schumacher HR, Pullman-Mooar S, Gupta SR, Dinnella JE, Kim R, McHugh MP. Randomized double-blind crossover study of the efficacy of a tart cherry juice blend in treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(8):1035-41. Epub 2013/06/04.	Alternativna terapija	Koljeno	349	Ne	12 tjedana
267.	Schwappach J, Dryden SM, Salottolo KM. Preliminary Trial of Intra-articular LMWF-5A for Osteoarthritis of the Knee. Orthopedics. 2017;40(1):e49-e53. Epub 2016/09/30.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	90	Ne	7 tjedana
268.	Segal NA, Glass NA, Teran-Yengle P, Singh B, Wallace RB, Yack HJ. Intensive Gait Training for Older Adults with Symptomatic Knee Osteoarthritis. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2015;94(10 Suppl 1):848-58. Epub 2015/03/15.	Fizikalna terapija	Koljeno	175	Da	16 tjedana
269.	Shin K, Kim JW, Moon KW, Yang JA, Lee EY, Song YW, et al. The efficacy of diacerein in hand osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clinical therapeutics. 2013;35(4):431-9. Epub 2013/03/12.	Farmakološka terapija	Šaka	124	Ne	3 mjeseca
270.	Shoara R, Hashempur MH, Ashraf A, Salehi A, Dehshahri S, Habibagahi Z. Efficacy and safety of topical Matricaria chamomilla L. (chamomile) oil for knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. Complementary therapies in clinical practice. 2015;21(3):181-7. Epub 2015/08/11.	Alternativna terapija	Koljeno	37	Ne	12 tjedana

271.	Shue J, Karia RJ, Cardone D, Samuels J, Shah M, Slover JD. A Randomized Controlled Trial of Two Distinct Shared Decision-Making Aids for Hip and Knee Osteoarthritis in an Ethnically Diverse Patient Population. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2016;19(4):487-93. Epub 2016/06/22.	Bihevioralna terapija	Kuk i koljeno	35	Ne	3 mjeseca
272.	Simao AP, Avelar NC, Tossige-Gomes R, Neves CD, Mendonca VA, Miranda AS, et al. Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2012;93(10):1692-700. Epub 2012/05/02.	Fizikalna terapija	Koljeno	39	Ne	19 dana
273.	Simental-Mendia M, Vilchez-Cavazos JF, Pena-Martinez VM, Said-Fernandez S, Lara-Arias J, Martinez-Rodriguez HG. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2016;136(12):1723-32. Epub 2016/08/11.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	40	Ne	Nije navedeno
274.	Singh S, Pattnaik M, Mohanty P, Ganesh GS. Effectiveness of hip abductor strengthening on health status, strength, endurance and six minute walk test in participants with medial compartment symptomatic knee osteoarthritis. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2016;29(1):65-75. Epub 2015/09/26.	Fizikalna terapija	Koljeno	82	Ne	18 mjeseci

275.	Skou ST, Rasmussen S, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. The efficacy of 12 weeks non-surgical treatment for patients not eligible for total knee replacement: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(9):1465-75. Epub 2015/05/06.	Fizikalna terapija	Koljeno	38	Ne	6 tjedana
276.	Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. The American journal of sports medicine. 2016;44(4):884-91. Epub 2016/02/03.	Alternativna terapija	Koljeno	26	Ne	14 tjedna
277.	Somers TJ, Blumenthal JA, Guilak F, Kraus VB, Schmitt DO, Babyak MA, et al. Pain coping skills training and lifestyle behavioral weight management in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled study. Pain. 2012;153(6):1199-209. Epub 2012/04/17.	Psihološka terapija	Koljeno	193	Da	13 tjedana
278.	Soni A, Joshi A, Mudge N, Wyatt M, Williamson L. Supervised exercise plus acupuncture for moderate to severe knee osteoarthritis: a small randomised controlled trial. Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society. 2012;30(3):176-81. Epub 2012/08/24.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	20 tjedana
279.	Soriano-Maldonado A, Klokker L, Bartholdy C, Bandak E, Ellegaard K, Bliddal H, et al. Intra-Articular Corticosteroids in Addition to Exercise for Reducing Pain Sensitivity in Knee Osteoarthritis: Exploratory	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	122	Ne	18 mjeseci

	Outcome from a Randomized Controlled Trial. PloS one. 2016;11(2):e0149168. Epub 2016/02/13.					
280.	Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, Smith MD, Brown MT, West CR. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. Pain. 2013;154(9):1603-12. Epub 2013/05/28.	Farmakološka terapija	Kuk ili koljeno	736	Ne	16 tjedana
281.	Spolidoro Paschoal Nde O, Natour J, Machado FS, de Oliveira HA, Furtado RN. Effectiveness of Triamcinolone Hexacetonide Intraarticular Injection in Interphalangeal Joints: A 12-week Randomized Controlled Trial in Patients with Hand Osteoarthritis. The Journal of rheumatology. 2015;42(10):1869-77. Epub 2015/08/04.	Farmakološka terapija	Interfalangealni zglobovi šake	47	Ne	24 tjedna
282.	Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Inflammopharmacology. 2016;24(6):377-88. Epub 2016/10/21.	Alternativna terapija	Koljeno	260	Ne	24 tjedna
283.	Stebbings S, Beattie E, McNamara D, Hunt S. A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial to investigate the efficacy and safety of an extract of Artemisia annua administered over 12 weeks, for managing pain, stiffness, and functional limitation associated with osteoarthritis of the hip and knee.	Alternativna terapija	Kuk i koljeno	34	Ne	8 tjedana

	Clinical rheumatology. 2016;35(7):1829-36. Epub 2015/12/04.					
284.	Sterzi S, Giordani L, Morrone M, Lena E, Magrone G, Scarpini C, et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2016;52(3):321-30. Epub 2016/03/05.	Kombinacija različitih terapija	Koljeno	6	Ne	14 dana
285.	Stukstette MJ, Dekker J, den Broeder AA, Westeneng JM, Bijlsma JW, van den Ende CH. No evidence for the effectiveness of a multidisciplinary group based treatment program in patients with osteoarthritis of hands on the short term; results of a randomized controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(7):901-10. Epub 2013/04/16.	Kombinacija različitih terapija	Šaka	48	Ne	6 mjeseci
286.	Suen LK, Yeh CH, Yeung SK. Using auriculotherapy for osteoarthritic knee among elders: a double-blinded randomised feasibility study. BMC complementary and alternative medicine. 2016;16:257. Epub 2016/07/31.	Alternativna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	6 tjedana
287.	Sun SF, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Chen YH, Hung CL. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. The Journal	Alternativna terapija	Koljeno	66	Da	1 godina

	of bone and joint surgery American volume. 2017;99(6):462-71. Epub 2017/03/16.					
288.	Svege I, Nordsletten L, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(1):164-9. Epub 2013/11/21.	Fizikalna terapija	Kuk	44	Ne	12 tjedana
289.	Svege I, Fernandes L, Nordsletten L, Holm I, Risberg MA. Long-Term Effect of Exercise Therapy and Patient Education on Impairments and Activity Limitations in People With Hip Osteoarthritis: Secondary Outcome Analysis of a Randomized Clinical Trial. Physical therapy. 2016;96(6):818-27. Epub 2015/12/19.	Kombinacija različitih terapija	Kuk	23	Ne	3 mjeseca
290.	Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2016;98(11):885-92. Epub 2016/06/03.	Alternativna terapija	Koljeno	391	Da	24 tjedna
291.	Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. TheScientificWorldJournal. 2012;2012:167928. Epub 2012/12/12.	Alternativna terapija	Koljeno	30	Ne	6 tjedana

292.	Tefner IK, Gaal R, Koroknai A, Rathonyi A, Gati T, Monduk P, et al. The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. Rheumatology international. 2013;33(10):2569-76. Epub 2013/05/22.	Alternativna terapija	Koljeno	100	Ne	16 tjedana
293.	Teirlinck CH, Luijsterburg PA, Dekker J, Bohnen AM, Verhaar JA, Koopmanschap MA, et al. Effectiveness of exercise therapy added to general practitioner care in patients with hip osteoarthritis: a pragmatic randomized controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2016;24(1):82-90. Epub 2015/08/09.	Fizikalna terapija	Kuk	102	Ne	12 mjeseci
294.	Teslim OA, Adebowale AC, Ojoawo AO, Sunday OA, Bosede A. Comparative effects of pulsed and continuous short wave diathermy on pain and selected physiological parameters among subjects with chronic knee osteoarthritis. Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine. 2013;21(5):433-40. Epub 2013/09/06.	Fizikalna terapija	Koljeno	37	Ne	4 tjedna
295.	Teut M, Kaiser S, Ortiz M, Roll S, Binting S, Willich SN, et al. Pulsatile dry cupping in patients with osteoarthritis of the knee - a randomized controlled exploratory trial. BMC complementary and alternative medicine. 2012;12:184. Epub 2012/10/13.	Alternativna terapija	Koljeno	147	Ne	12 tjedana
296.	Tiseo PJ, Kivitz AJ, Ervin JE, Ren H, Mellis SJ. Fasinumab (REGN475), an antibody against nerve growth factor for the treatment of pain: results from a double-blind, placebo-controlled exploratory study in osteoarthritis of the knee. Pain. 2014;155(7):1245-52.	Farmakološka terapija	Koljeno	48	Ne	24 tjedna

	Epub 2014/04/02.					
297.	Trombini-Souza F, Matias AB, Yokota M, Butugan MK, Goldenstein-Schainberg C, Fuller R, et al. Long-term use of minimal footwear on pain, self-reported function, analgesic intake, and joint loading in elderly women with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2015;30(10):1194-201. Epub 2015/08/27.	Korištenje pomagala	Koljeno	36	Ne	32 tjedna
298.	Tsai PF, Chang JY, Beck C, Kuo YF, Keefe FJ. A pilot cluster-randomized trial of a 20-week Tai Chi program in elders with cognitive impairment and osteoarthritic knee: effects on pain and other health outcomes. Journal of pain and symptom management. 2013;45(4):660-9. Epub 2012/09/29.	Fizikalna terapija	Koljeno	43	Ne	6 tjedana
299.	Tsai PF, Chang JY, Beck C, Kuo YF, Keefe FJ, Rosengren K. A supplemental report to a randomized cluster trial of a 20-week Sun-style Tai Chi for osteoarthritic knee pain in elders with cognitive impairment. Complementary therapies in medicine. 2015;23(4):570-6. Epub 2015/08/16.	Fizikalna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	4 tjedna
300.	Vegt AE, Grond R, Gruschke JS, Boomsma MF, Emmelot CH, Dijkstra PU, et al. The effect of two different orthoses on pain, hand function, patient satisfaction and preference in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a multicentre, crossover,	Korištenje pomagala	Karpometak arpalni zglob palca	118	Ne	12 tjedana

	randomised controlled trial. The bone & joint journal. 2017;99-B(2):237-44. Epub 2017/02/06.					
301.	van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. The Journal of arthroplasty. 2015;30(5):754-7. Epub 2014/12/31.	Alternativna terapija	Koljeno	55	Ne	2 mjeseca
302.	van Velden DP, Reuter H, Kidd M, Muller FO. Non-allopathic adjuvant management of osteoarthritis by alkalinisation of the diet. African journal of primary health care & family medicine. 2015;7(1). Epub 2015/08/08.	Alternativna terapija	Šaka	59	Ne	7 tjedana
303.	Vance CG, Rakel BA, Blodgett NP, DeSantana JM, Amendola A, Zimmerman MB, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Physical therapy. 2012;92(7):898-910. Epub 2012/04/03.	Fizikalna terapija	Koljeno	70	Ne	3 mjeseca
304.	Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of	Alternativna terapija	Koljeno	40	Ne	3 mjeseca

	the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2013;29(10):1635-43. Epub 2013/10/01.					
305.	Varadi G, Zhu Z, Blattler T, Hosle M, Loher A, Pokorny R, et al. Randomized clinical trial evaluating transdermal Ibuprofen for moderate to severe knee osteoarthritis. Pain physician. 2013;16(6):E749-62. Epub 2013/11/29.	Alternativna terapija	Koljeno	44	Ne	8 tjedana
306.	Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. Rheumatology (Oxford). 2015;54(10):1826-32. Epub 2015/05/23.	Farmakološka terapija	Koljeno	502	Da	2 godine
307.	Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, Garcia V, Munar A, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. Transplantation. 2015;99(8):1681-90. Epub 2015/03/31.	Alternativna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	126 dana
308.	Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):891-8. Epub 2011/12/01.	Farmakološka terapija	Interfalangealni zglobovi prstiju	Nije navedeno	Ne	4 tjedna

309.	Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 2015;65(637):e530-7. Epub 2015/07/28.	Farmakološka terapija	Koljeno	50	Ne	6 tjedana
310.	Villafane JH, Cleland JA, Fernandez-de-Las-Penas C. The effectiveness of a manual therapy and exercise protocol in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a randomized controlled trial. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy. 2013;43(4):204-13. Epub 2013/03/15.	Fizikalna terapija	Karpometak arpalni zglob palca	167	Ne	14 dana
311.	Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, Balderson BH, Baker LD, Keefe FJ, et al. Cognitive-behavioral treatment for comorbid insomnia and osteoarthritis pain in primary care: the lifestyles randomized controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2013;61(6):947-56. Epub 2013/05/29.	Psihološka terapija	Nije navedeno	192	Da	1 godina
312.	Von Korff M, Vitiello MV, McCurry SM, Balderson BH, Moore AL, Baker LD, et al. Group interventions for co-morbid insomnia and osteoarthritis pain in primary care: the lifestyles cluster randomized trial design. Contemporary clinical trials. 2012;33(4):759-68. Epub 2012/04/10.	Psihološka terapija	Koljeno	176	Da	3 mjeseca

313.	Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. Current medical research and opinion. 2016;32(2):241-50. Epub 2015/10/28.	Farmakološka terapija	Koljeno	49	Ne	16 tjedana
314.	Wageck B, Nunes GS, Bohlen NB, Santos GM, de Noronha M. Kinesio Taping does not improve the symptoms or function of older people with knee osteoarthritis: a randomised trial. Journal of physiotherapy. 2016;62(3):153-8. Epub 2016/06/21.	Fizikalna terapija	Koljeno	60	Ne	1 mjesec
315.	Wang C, Schmid CH, Iversen MD, Harvey WF, Fielding RA, Driban JB, et al. Comparative Effectiveness of Tai Chi Versus Physical Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. Annals of internal medicine. 2016;165(2):77-86. Epub 2016/05/18.	Fizikalna terapija	Koljeno	96	Ne	12 mjeseci
316.	Wang P, Yang L, Li H, Lei Z, Yang X, Liu C, et al. Effects of whole-body vibration training with quadriceps strengthening exercise on functioning and gait parameters in patients with medial compartment knee osteoarthritis: a randomised controlled preliminary study. Physiotherapy. 2016;102(1):86-92. Epub 2015/06/27.	Fizikalna terapija	Koljeno	90	Ne	6 mjeseci
317.	Weiner DK, Moore CG, Morone NE, Lee ES, Kent Kwoh C. Efficacy of periosteal stimulation for chronic pain associated with advanced knee osteoarthritis: a randomized, controlled clinical trial. Clinical therapeutics. 2013;35(11):1703-20 e5. Epub	Fizikalna terapija	Koljeno	18	Ne	3 mjeseca

	2013/11/05.					
318.	Wenham CY, Hensor EM, Grainger AJ, Hodgson R, Balamoody S, Dore CJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(12):2286-94. Epub 2012/09/08.	Farmakološka terapija	Šaka	99	Ne	6 mjeseci
319.	Witteveen AG, Kok A, Sierevelt IN, Kerkhoffs GM, van Dijk CN. The optimal injection technique for the osteoarthritic ankle: a randomized, cross-over trial. Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons. 2013;19(4):283-8. Epub 2013/10/08.	Alternativna terapija	Gležanj	150	Ne	6 mjeseci
320.	Xin Y, Jianhao L, Tiansheng S, Yongqiang H, Weimin F, Ming C, et al. The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant(R)) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study. International journal of rheumatic diseases. 2016;19(3):271-8. Epub 2015/11/12.	Alternativna terapija	Koljeno	314	Ne	24 tjedna
321.	Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: Results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-	Farmakološka terapija	Koljeno	44	Ne	4 tjedna

	controlled trial. Modern rheumatology. 2017;27(1):130-6. Epub 2016/05/12.					
322.	Yavuz U, Sokucu S, Albayrak A, Ozturk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. Rheumatology international. 2012;32(11):3391-6. Epub 2011/11/08.	Farmakološka terapija	Koljeno	319	Da	26 tjedana
323.	Yildiz SK, Ozkan FU, Aktas I, Silte AD, Kaysin MY, Badur NB. The effectiveness of ultrasound treatment for the management of knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Turkish journal of medical sciences. 2015;45(6):1187-91. Epub 2016/01/19.	Fizikalna terapija	Koljeno	120	Ne	24 tjedna
324.	Yoo MC, Yoo WH, Kang SB, Park YW, Kim SS, Moon KH, et al. Etoricoxib in the treatment of Korean patients with osteoarthritis in a double-blind, randomized controlled trial. Current medical research and opinion. 2014;30(12):2399-408. Epub 2014/08/19.	Farmakološka terapija	Koljeno	50	Ne	1 mjesec
325.	Yoo WH, Yoo HG, Park SH, Baek HJ, Lee YJ, Shim SC, et al. Efficacy and safety of PG201 (Layla((R))) and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a double-blinded, randomized, multi-center, active drug comparative, parallel-group, non-inferiority, phase III study. Rheumatology international. 2014;34(10):1369-78. Epub 2014/02/18.	Farmakološka terapija	Koljeno	69	Ne	8 tjedana

326.	Zamani O, Bottcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, Hawel R, Stallinger S, et al. Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. Wiener klinische Wochenschrift. 2014;126(11-12):368-75. Epub 2014/04/18.	Farmakološka terapija	Koljeno	101	Da	16 tjedana
327.	Zawadzki M, Janosch C, Szechinski J. Perna canaliculus lipid complex PCSO-524 demonstrated pain relief for osteoarthritis patients benchmarked against fish oil, a randomized trial, without placebo control. Marine drugs. 2013;11(6):1920-35. Epub 2013/06/07.	Alternativna terapija	Koljeno i/ili kuk	81	Ne	12 mjeseci
328.	Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(1):22-7. Epub 2012/10/13.	Alternativna terapija	Koljeno	50	Ne	12 tjedana
329.	Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. Arthritis research & therapy. 2015;17:51. Epub 2015/04/19.	Alternativna terapija	Koljeno	258	Ne	12 tjedana

330.	Zhang H, Liu T, Li F. A random, case-control study on the efficacy and safety of Weishi Bitong Xifang fumigation for mild and moderate knee osteoarthritis patients. International journal of rheumatic diseases. 2015;18(5):502-7. Epub 2013/11/21.	Alternativna terapija	Koljeno	87	Ne	8 tjedana
331.	Zhang Q, Zhang T. Effect on Pain and Symptoms of Aspiration Before Hyaluronan Injection for Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Single-blind Study. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2016;95(5):366-71. Epub 2015/10/22.	Alternativna terapija	Koljeno	34	Ne	12 tjedana
332.	Zhang XL, Yang J, Yang L, Liu JG, Cai XY, Fan WM, et al. Efficacy and Safety of Zhuanggu Joint Capsules in Combination with Celecoxib in Knee Osteoarthritis: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, and Parallel Controlled Trial. Chinese medical journal. 2016;129(8):891-7. Epub 2016/04/12.	Alternativna terapija	Koljeno	82	Ne	12 tjedana
333.	Zhao L, Cheng K, Wang L, Wu F, Deng H, Tan M, et al. Effectiveness of moxibustion treatment as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Arthritis research & therapy. 2014;16(3):R133. Epub 2014/06/26.	Alternativna terapija	Koljeno	Nije navedeno	Ne	12 mjeseci
334.	Zhao Z, Jing R, Shi Z, Zhao B, Ai Q, Xing G. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. The Journal of surgical research. 2013;185(2):661-6. Epub 2013/08/21.	Fizikalna terapija	Koljeno	119	Da	6 mjeseci

13.3. Prilog 3: Vrsta i učestalost svih mjera ishoda korištenih za osnovni skup ishoda preporučen od inicijative za mjere ishoda u reumatologiji (OMERACT) u randomiziranim kontroliranim istraživanjima o konzervativnim intervencijama za osteoarthritis

Ishodi	**Mjere ishoda**	**N (%)**
Bol (N=323)	Vizualno-analogna ljestvica (VAS)	187 (58)
	Indeks osteoartritisa zapadnog Ontarija i McMaster sveučilišta (WOMAC) za bol	181 (56)
	Numerička ljestvica od 11 bodova	23 (7.1)
	Rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis (KOOS) upitnik	23 (7.1)
	Lequesneov indeks	19 (5.9)
	Prag boli prilikom pritiska	10 (3.1)
	Australsko kanadski indeks osteoartritisa (engl. *Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index*; AUSCAN)	8 (2.5)
	Kratki popis boli	5 (1.6)
	Likertova ljestvica (1-10)	3 (0.93)
	Upitnik ishoda nesposobnosti i osteoartritisa kuka (engl. *Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score*; HOOS)	3 (0.93)
	Duruözov i AUSCANov indeks osteoartritisa šake	2 (0.62)
	Ljestvica za mjerenje utjecaja artritisa (engl. *Arthritis Impact Measurement Scales 2*; AIMS2)	2 (0.62)
	Ukupna bol koljena	2 (0.62)
	Harrisov upitnik za kuk	2 (0.62)

	Japanska ljestvica za mjerenje osteoartiritsa koljena [engl. *Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM) score*]	2 (0.62)
	Ljestvica kronične boli	2 (0.62)
	Bol prilikom pokreta	2 (0.62)
	Broj tjelesnih regija označenih kao bolne na mapi tijela	2 (0.62)
	Bol tijekom kretanja	2 (0.62)
	Ordinalna ljestvica od 7 stupnjeva	1 (0.31)
	McGillov upitnik boli	1 (0.31)
	Nottinghamski zdravstveni profil, (engl. *Nottingham Health Profile*; NHP)	1 (0.31)
	Kategorijska ljestvica od 4 stupnja	1 (0.31)
	Ljestvica verbalnog ocjenjivanja s 5 stupnjeva	1 (0.31)
	Semantičko diferencijalna ljestvica bolova od 10 stupnjeva	1 (0.31)
	Povremena i stalna bol uzrokovana osteoartritisom (engl. *Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain;* ICOAP)	1 (0.31)
	Upitnik jačine boli (engl. *Pain Detect-Questionnaire*; PD-Q)	1 (0.31)
	Ljestvica verbalnog ocjenjivanja	1 (0.31)
	Wong-Bakerova skala s licima	1 (0.31)
	Indeks boli stopala i nesposobnosti (engl. *Foot Pain and Disability Index*; MFPDI)	1 (0.31)
	Algofunkcionalni indeks (engl. *Algofunctional Index*; AFI)	1 (0.31)
	Tampina ocjena kineziofobije (engl.	1 (0.31)

	Tampa scale for Kinesiophobia; TSK)	
	Ocjena specijalne bolnice za kirurgiju koljena (engl. *Hospital for Special Surgery Knee Score*; HSS)	1 (0.31)
	Adaptivni test za odlike boli, [engl. *Paper Adaptive Test-5D (PAT-5D) pain attributes*]	1 (0.31)
	Jutarnja bol	1 (0.31)
	Noćna bol	1 (0.31)
	Kombinirana ocjena boli	1 (0.31)
	Bol prilikom odmaranja	1 (0.31)
	Jednostavan opis intenziteta boli	1 (0.31)
	Numerička ljestvica za distres	1 (0.31)
	Utjecaj artritisa	1 (0.31)
	Ljestvica depresije iz upitnika o zdravlju pacijenta (engl. *Patient Health Questionnaire depression scale*; PHQ-8)	1 (0.31)
	Upitnik intenziteta boli s 4pitanja (engl. *4-Item Pain Intensity Measure*; P4)	1 (0.31)
	Ocjena učestalosti boli koljena	1 (0.31)
	Bol nakon vježbe	1 (0.31)
	Prosječni intenzitet boli povezane s osteoartritisom (engl. *Osteoarthritis average-related pain intensity*; OAPI)	1 (0.31)
	Test boli kod pregleda posterolateralnog kuta (engl. *Pain Test Force Dial*; FDK 20)	1 (0.31)
	Vođenje dnevnika	1 (0.31)
	Lysholmova ljestvica za koljeno	1 (0.31)

	Iowin termometar za bol (engl. *The Iowa Pain Thermometer*; IPT)	1 (0.31)
Fizička funkcija (N=282)	Indeks osteoartritisa zapadnog Ontarija i McMaster sveučilišta (WOMAC) za funkciju	171 (61)
	Mišićna snaga	42 (15)
	Opseg pokreta (aktivni/pasivni)	37 (13)
	Test brzine ustajanja i pokretanja (engl. *Timed up-and go test;* TUG)	29 (10)
	Lequesneov indeks	26 (9.3)
	Test šestominutnog hodanja (engl. *6-min walk test*; 6MWD)	24 (8.5)
	Rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis (KOOS)	21 (7.5)
	Test penjanja stepenicama	17 (6)
	Upitnik zdravstvenog statusa SF-36 (engl. *Short form 36 health survey questionnaire;* SF-36)	12 (4.3)
	Brzina hodanja	11 (3.9)
	Trideset sekundni test ustajanja sa stolice	8 (2.8)
	Test snage stiska šake i pincetnog hvata (engl. *Handgrip and pinchgrip strength*; HPS)	8 (2.8)
	Duruözov i Auscanov indeks za osteoartritis šake	7 (2.5)
	Hodanje 20 metara	7 (2.5)
	Vizualno-analogna ljestvica (VAS)	6 (2.1)
	Ljestvica fizičke aktivnosti starijih (engl. *Physical Activity Scale for the Elderly;* PASE)	5 (1.8)
	Vrijeme hodanja 10 metara	5 (1.8)
	Ljestvica fukcije donjih ekstremiteta	5 (1.8)

	(engl. *Lower Extremities Function Scale;* LEFS)	
	Funkcionalni indeks osteoartritisa šake (engl. *Functional Index for Hand Osteoarthritis*; FIHOA)	4 (1.4)
	Popis specifičnog funkcioniranja pacijenta (engl. *Patient Specific Functioning List*; PSFL)	4 (1.4)
	Brzi test hoda na 40 m (4x10)	4 (1.4)
	Test ustajanja i pokreta (engl. *Get up and go test*; GUG)	4 (1.4)
	Upitnik ishoda nesposobnosti i osteoartritisa kuka (engl. *Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score*; HOOS)	3 (1.1)
	Čučnjevi	3 (1.1)
	Vrijeme hodanja 50 metara	3 (1.1)
	Stabilnost koljena	3 (1.1)
	Test stajanja na jednoj nozi	3 (1.1)
	Postranično stezanje	3 (1.1)
	Ordinalna ljestvica od 7 stupnjeva	2 (0.71)
	Likert-ova ljestvica	2 (0.71)
	Kratki pregled fizičkih sposobnosti	2 (0.71)
	Ljestvica za mjerenje utjecaja artritisa (engl. *Arthritis Impact Measurement Scales 2*; AIMS2)	2 (0.71)
	Stanforski upitnik zdravstvene procjene indeksa nesposobnosti [engl. *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) *Disability Index*]	2 (0.71)
	KOOS-kratka verzija upitnika za tjelesno funkcioniranje (KOOS-PS)	2 (0.71)

	Stajanje	2 (0.71)
	Test hoda na 2 kilometra	2 (0.71)
	Propriocepcija	2 (0.71)
	Test dugotrajnog hodanja [engl. *Long Distance Corridor Walk (LDCW) test*]	2 (0.71)
	Ravnoteža	2 (0.71)
	Duljina koraka	2 (0.71)
	Morfologija mišića	2 (0.71)
	Ocjena američkih kirurga koji operiraju ramena i lakat [engl. *American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) score*]	1 (0.35)
	Cochinov indeks funkcioniranja šake (engl. *Cochin Hand Functional index*)	1 (0.35)
	Ocjena Tegnera i Marxa skor	1 (0.35)
	Edinburška ljestvica funkcioniranja koljena	1 (0.35)
	Povrat tjelesne aktivnosti – projekt 5 gradova (engl. *The Five-City Project Physical Activity Recall)*	1 (0.35)
	Lysholmova ljestvica za koljeno	1 (0.35)
	Saudijska ljestvica funkcioniranja koljena	1 (0.35)
	Nelagoda u koljenu tijekom vježbanja	1 (0.35)
	Invalidnost ruke, ramena i glave	1 (0.35)
	Harrisov upitnik za kuk	1 (0.35)
	Katzova aktivnost svakodnevnog života	1 (0.35)
	Ocjena utjecaja na dan	1 (0.35)
	Upitnik kvalitete života pacijenta sa	1 (0.35)

	oštećenjem koljena (upitnik od 26 čestica)	
	Bergova ljestvica ravnoteže	1 (0.35)
	Jebsen Taylorov test funkcioniranja šake	1 (0.35)
	Kratki upitnik procjene zdravlja (engl. *Short Questionnaire to Assess Health*; SQUASH)	1 (0.35)
	Sednodnevni povrat tjelesnog funkcioniranja (engl. *Seven Day Physical Activity Recall;* 7-day PAR)	1 (0.35)
	Test devet rupa	1 (0.35)
	Test hodanja na 20 metara	1 (0.35)
	Funkcionalni testovi (skokovi, savijanja koljena)	1 (0.35)
	Ocjena osnovnog funkcioniranja donjih ekstremiteta	1 (0.35)
	Upitnik o hodanju	1 (0.35)
	Upitnik o penjaju stepenicama	1 (0.35)
	Upitnik ustajanja i sjedenja	1 (0.35)
	Duljina iskoraka	1 (0.35)
	Test mogućnosti stiska	1 (0.35)
	Snaga abduktorakuka	1 (0.35)
	Ispitivanje spretnosti ruku	1 (0.35)
	Maksimalni raspon otvorenih usta	1 (0.35)
	Test hodanja tijekom 3 minute	1 (0.35)
	Test hodanja 15 metara	1 (0.35)
	Australsko kanadski indeksa osteoartritisa (engl. *Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index*; AUSCAN)	1 (0.35)
	Ocjena funkcioniranja koljena udruženaja za koljeno (engl. *Knee*	1 (0.35)

	Society Scale functional score; KSS)	
Ukupna procjena pacijenta (N=58)	Likertova ljestvica	16 (28)
	VAS ljestvice	11 (19)
	Ljestvica od 5 stupnjeva	10 (17)
	Pacijentov opći dojam o promjeni	8 (14)
	Opća procjena pacijenta (engl. *Patient Global Assessment score*; PGA)	5 (8.6)
	Kategorijska ljestvica sa sedam kategorija: “vrlo dobar,” “dobar,” “malo dobar,” “nepromjenjen,” “malo loš,” “loš,” and “veoma loš.	3 (5.2)
	Ljestvica od 8 stupnjeva	2 (3.5)
	Ukupni dojam učinka	2 (3.5)
	Numerička ljestvica od 11 bodova	1 (1.7)
Radiološka dijagnostika zglobova za studije koje traju godinu dana ili dulje (N=21)	Zglobni prostor širina/sužavanje	16 (76)
	Hrskavica obujam/debljina	7 (33)
	Ozljeda subhondralne kosti	5 (24)
	Ocjena za procjenu izljeva/sinovitisa	2 (9.5)
	Debljina sinovijalne membrane	1 (4.8)