

**Marit Eline Spørck**

# Tilpasset treningsprogram for kneartrose i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon

En single subject design studie

**Masteroppgave i idrettsfysioterapi**

Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2013



# Innhold

Forord .....	5
Prosjektsammendrag.....	6
Tabelloversikt .....	8
Figuroversikt.....	9
Oversikt over vedlegg.....	10
Begrepsavklaringer og definisjoner .....	11
Innledning.....	13
Hensikt og problemstilling .....	15
1. Teori .....	16
1.1 Forekomst .....	16
1.2 Diagnostisering .....	16
1.3 Patofysiologi .....	17
1.4 Risikofaktorer .....	21
1.4.1 Ikke-modifiserbare risikofaktorer.....	21
1.4.2 Modifiserbare risikofaktorer.....	22
1.5 Smerte og symptomer .....	26
1.6 Behandling .....	29
1.6.1 Trening .....	30
1.6.2 Vektreduksjon.....	35
1.6.3 Medikamentell behandling .....	35
2. Metode.....	40
2.1 Studiedesign.....	40
2.2 Utvalg.....	41
2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	41
2.3 Praktisk prosedyre.....	42
2.3.1 Inklusjon, røntgentakning og randomisering.....	42
2.3.2 Datainnsamling.....	43
2.4 Intervensjon .....	43
2.4.1 Trening .....	43
2.4.2 Oppfølging av fysioterapeut .....	44

2.4.3	Hyaluronsyreinjeksjoner.....	45
2.5	Testing og målemetoder.....	45
2.5.1	Knee Osteoarthritis Outcome Score .....	45
2.5.3	Global rating of change .....	46
2.5.2	Funksjonelle tester.....	47
2.5.4	Treningsdagbok .....	49
2.5.5	Uheldige hendelser .....	50
2.6	Etikk.....	50
2.7	Statistikk .....	50
3.	Resultater.....	52
3.1	Utvalg.....	52
3.2	Gjennomføring og etterlevelse.....	55
3.3	Utfallsmål.....	55
3.3.1	Knee Osteoarthritis Outcome Score .....	55
3.3.2	Global Rating of Change .....	64
3.3.3	Funksjonelle tester.....	65
3.3.4	Uheldige hendelser .....	67
4.	Diskusjon.....	68
4.1	Resultater .....	68
4.2.1	Endringer i Knee Osteoarthritis Outcome Score .....	69
4.2.2	Global Rating of Change (GROC) .....	73
4.2.3	Funksjonelle tester.....	74
4.2	Metodiske betraktninger .....	79
4.2.3	Design.....	79
4.2.1	Utvalg .....	81
4.2.2	Treningsprogram og etterlevelse .....	82
4.2.3	Prosedyre .....	84
4.2.2	Målemetoder.....	87
4.3	Kliniske implikasjoner.....	90
4.2	Videre forskning .....	91
5.	Konklusjon .....	93
	Litteraturliste .....	94

## Forord

Først av alt vil jeg takke de dyktige veilederne mine May Arna Risberg og Britt Elin Øiestad for godt samarbeid. Deres konstruktive tilbakemeldinger har hjulpet enormt mye. Det har vært motiverende og inspirerende å få jobbe sammen med dere, og få utnytte deres utrolige kunnskap både rundt artrose, men også i forhold til organisering og planlegging av studier. Eli Moeng har vært helt fantastisk som fysioterapeut og veileder for deltakerne i studiet, og som samtalepartner, motivator og rådgiver for meg. Det organisatoriske rundt studiet har jeg fått svært god hjelp til av Emilie Aas og Kristin Bølstad. Göran Skog fortjener en stor takk for å ha bidratt med røntgentakning og injeksjonsbehandling. Deltakerne i studiet har gjort en super jobb, og har fylt ut uendelig mange skjemaer hver. Det har vært så hyggelig å bli kjent med dere, og å få følge dere gjennom perioden. Gjennom å være med på en del av de veiledete treningene har jeg fått enda mer innblikk hvordan det er å leve med artrose. Tusen takk til samboeren min, som har laget mat til meg og passet på at jeg har det bra. Og til den jeg har delt resten av døgnet timer med, klassekamerat Ragnhild Rauk, sammen har vi løftet hverandre og holdt stemninga oppe på skolen sent og tidlig.

Marit Spørck

Mai 2013, Oslo

# Prosjektsammendrag

**Introduksjon:** Artrose er en av de vanligste årsakene til smerter (Flugsrud et al., 2010). Trening og vektreduksjon er grunnpilarene i behandlingen av kneartrose, (Fransen & McConnell, 2008; Lohmander & Roos, 2007). Mange kneartrosepasienter trenger i tillegg supplerende med annen smertestillende behandling (Lohmander & Roos, 2007). I tillegg til tradisjonell medisin finnes det en rekke naturlige symptomlindrende preparater, med lite bivirkninger (Bijlsma, Berenbaum, & Lafeber, 2011; Bruyere et al., 2008). Hyaluronsyre er et naturlig preparat, som inneholder bestanddeler som vi finner i leddvæske og brus (Elliott et al., 2005). Preparatet kan gi bedret funksjon og mindre smerte hos kneartrosepasienter (Bellamy et al., 2006b). Hensikten med studien var å undersøke hvordan smerte og funksjon endret seg hos personer med mild til moderat artrose i løpet av et 12 ukers tilpasset treningsprogram, både alene og i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon. Videre var hensikten å vurdere variasjoner i smerte- og funksjonsnivå i en periode før og i en periode etter det fullførte treningsprogrammet (alene eller i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon).

**Metode:** Ni kneartrosepasienter med mild til moderat artrose ble fulgt i en single subject design studie. Alle fikk trening og oppfølging av fysioterapeut i 12 uker, og fem av disse ble i tillegg tilfeldig trukket ut til å få hyaluronsyreinjeksjon. Hovedutfallsmål var Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Sekundære utfallsmål var isokinetisk muskelstyrke, reise og sette seg test, 6 minutters gangtest og Global Rating of Change (GROC) skala.

**Resultater:** Tre menn og seks kvinner med en alder på 68 ( $\pm 7,9$ ) år fullførte studien. Fire fikk hyaluronsyreinjeksjoner i tillegg til trening. Utvalget var personer med mild til moderat artrose. Åtte av ni deltakere oppnådde klinisk relevant endring for minst én KOOS subskala. Sju hadde i forbedring for minst én annen subskala. Deltakerne hadde store svingninger i KOOS score både ved baseline, under intervensjonsperioden og post intervensjon. Sju av ni deltakere varierte med over 10 poeng innad for samme subskala i baselineperioden. Alle deltakere forbedret isokinetisk styrke i kneekstensjon, og seks forbedret seg i knefleksjon. De som ikke fikk injeksjon økte isokinetisk styrke med henholdsvis 15,3 ( $\pm 12,8$ )% for kneekstensjon og 11,8 ( $\pm 22,9$ )% for knefleksjon. De som fikk injeksjon forbedret seg med et gjennomsnitt på 8,0 ( $\pm 4,6$ )% for kneekstensjon og

10,0 ( $\pm 26,1$ )% for knefleksjon. Alle deltakerne forbedret seg på reise og sette seg test. Gjennomsnittlig økning var 5,2 ( $\pm 5,2$ ) oppreisninger for gruppen som ikke fikk injeksjon og 8,0 ( $\pm 5,7$ ) for de som fikk injeksjon. For seks minutters gangtest økte de som ikke fikk injeksjon med 30,7 ( $\pm 44,4$ ) meter og de som fikk injeksjon økte med 45,9 ( $\pm 42,8$ ) meter. Deltakerne som fikk injeksjon med hyaluronsyre viste en tendens til større reduksjon i smerte.

**Konklusjon:** Utviklingen for smerte og funksjon var svært ulik ut fra person til person i løpet av et 12 ukers treningsprogram. For noen av deltakerne var variasjonene store både fra dag til dag og fra uke til uke. Et tilpasset treningsprogram med eller uten injeksjon med hyaluronsyre gjorde at de fleste deltakerne scoret bedre for smerte og funksjon post intervensjon sammenlignet med baseline. Deltakerne som fikk injeksjon med hyaluronsyre viste en tendens til større reduksjon i smerte.

## Tabelloversikt

**Tabell 1:** Studier som kombinerer hyaluronsyreinjeksjon og trening..... s. 39

**Tabell 2:** Antropometriske data .....s. 54

**Tabell 3:** Fysisk aktivitet i intervensjonsperioden..... s. 55

**Tabell 4:** Gjennomsnittlig KOOS score..... s. 57

**Tabell 5:** Sekundære utfallsmål for hver deltaker .....s. 63

**Tabell 6:** Sekundære utfallsmål i gjennomsitt og standardavvik..... s. 64

**Tabell 7:** Prosentvis styrkeendring..... s. 66



## Figuroversikt

<b>Figur 1:</b> Illustrasjon av endringer langs et kontinuum.....	s. 12
<b>Figur 2:</b> Kneledd med omkringliggende strukturer .....	s. 18
<b>Figur 3:</b> Bruskens strukturelle soner.....	s. 20
<b>Figur 4:</b> Skjematisk tegning av ledd med artrose.....	s. 21
<b>Figur 5:</b> Skjematisk fremstilling av risikofaktorer for artrose.....	s. 22
<b>Figur 6:</b> Sammenhenger mellom indre og ytre risikofaktorer .....	s. 28
<b>Figur 7:</b> Oversikt over aktuelle behandlingstiltak for artrose.....	s. 30
<b>Figur 8:</b> Testing av isokinetisk styrke .....	s. 48
<b>Figur 9:</b> Flytskjema for inklusjon av deltakere.....	s. 52
<b>Figur 10 a-i:</b> Svingninger i KOOS score for hver deltaker.....	s. 58
<b>Figur 11:</b> Endringer i KOOS smerte og GROC.....	s. 64
<b>Figur 12:</b> Endringer i isokinetisk styrke ved kneekstensjon.....	s. 65
<b>Figur 13:</b> Endringer i isokinetisk styrke ved knefleksjon .....	s. 66
<b>Figur 14:</b> Endringer i sette og reise seg test.....	s. 67

## Oversikt over vedlegg

<b>Vedlegg 1:</b> Summasjonslinjer for KOOS for hver enkelt deltaker.....s.	120
<b>Vedlegg 2:</b> Summasjonslinjer for KOOS for hver subskala.....s.	122
<b>Vedlegg 3:</b> Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS).....s.	124
<b>Vedlegg 4:</b> Global Rating of Change (GROC).....s.	130
<b>Vedlegg 5:</b> Treningsprogram.....s.	131
<b>Vedlegg 6:</b> Treningsdagbok.....s.	134
<b>Vedlegg 7:</b> Crespine pakningsvedlegg.....s.	135
<b>Vedlegg 8:</b> Godkjenning av studien av Regional etisk komité (REK).....s.	137
<b>Vedlegg 9:</b> Brev ang godkjenning fra Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste..s.	139
<b>Vedlegg 10:</b> Informert samtykke.....s.	140
<b>Vedlegg 11:</b> Crespine CE-godkjenning.....s.	145

# Begrepsavklaringer og definisjoner

**1 RM (1 repetisjon maksimum):** «1 RM er den største motstanden vi kan klare å gjennomføre én repetisjon med, og det er den mest vanlige måten å måle maksimalstyrke på i en øvelse» (Raastad, Paulsen, Refsnes, Rønnestad, & Wisnes, 2010).

**Fysisk aktivitet:** «Enhver kroppslig bevegelse produsert ved kontraksjon av skjelettmuskulatur som øker energiforbruket». Oversatt fra (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985).

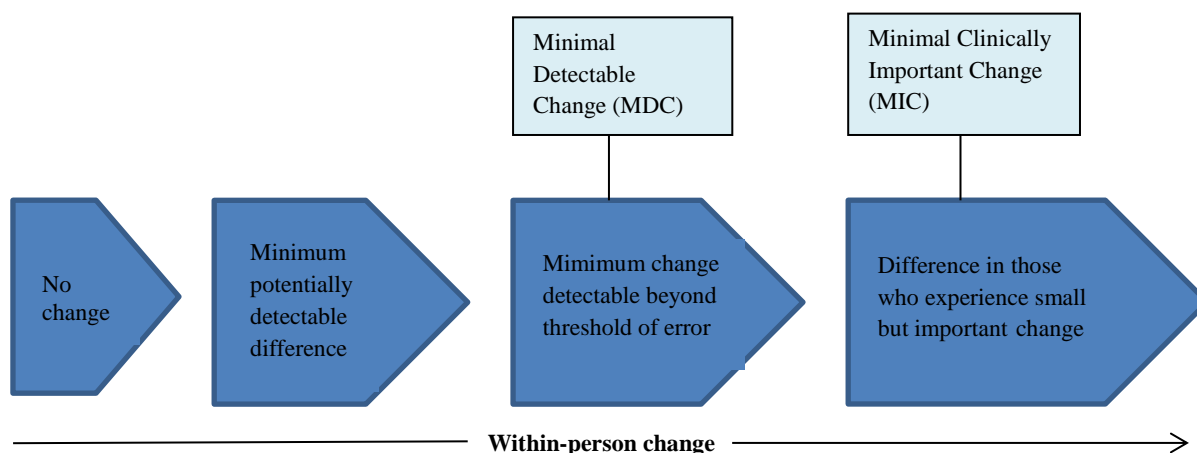
**Kroppsmasseindeks (KMI):** Vekt regnet i kilogram delt på kvadratet av høyden regnet i meter ( $\text{kg/m}^2$ ) (WHO, 2013).

**Effektstørrelse (ES):** Et mål på effekt som baserer seg på forskjell i gjennomsnittlig endring mellom behandlingsgruppe og kontrollgruppe, variansen av gruppenes endring og antall i gruppene. Effektstørrelsen er enhetsløs og kan derfor brukes selv om dataene er målt med forskjellige skalaer. Effektstørrelse i intervallet 0,2-0,5 betegnes som regel som liten, 0,5-0,8 som god, og over 0,8 som meget god (Linnestad et al., 2004).

**Funksjon:** Et begrep som omfatter alle kroppsfunksjoner, aktiviteter og deltakelse (WHO, 2001).

**Isokinetikk:** Dynamisk muskelkontraksjon der bevegelseshastigheten er kontrollert og holdt konstant ved hjelp av et dynamometer (Holm, 1996).

**Minimal Detectable Change (MDC):** Den minste endringen som kan tolkes som en reell endring. MDC er basert på den statistiske fordelingen av dataene. Dette er den minste endringen man kan finne som ligger utenfor standardfeilen for de målte verdiene. Den statistiske formelen for MDC mellom to målinger er  $\text{MDC} = 1,96 * \sqrt{2} * \text{SEM}$ , ved 95% konfidensintervall (Beckerman et al., 2001).



**Figur 1:** Illustrasjon av endringer langs et kontinuum. Hentet fra «Foundations of Clinical Research». Kap 27, s645, av Portney & Watkins 2009.

**Minimal important change (MIC):** MIC kalles på norsk «klinisk relevant endring». Det er den minste endringen som skal til for at en pasient erfarer det som en viktig endring (for eksempel i smerte, stivhet eller muskelstyrke). MIC er basert på eksterne kriterier, og kan brukes for å vurdere hvorvidt en behandling har en potensiell gunstig effekt (Uhlig, Hansen, Kjekken, & Aanerud, 2009).

**Muskelstyrke:** Den maksimale spenningen en muskel eller muskelgruppe kan utøve ved en frivillig handling under spesifiserte testsituasjoner (oversatt fra (Jones & Stratton, 2000)).

**Nevromuskulær trening:** «En type trening som har til hensikt å påvirke både sensoriske og sentralnervøse mekanismer for å stimulere og oppøve et funksjonelt muskelaktiveringsmønster.» (Risberg & Myklebust, 2001).

## Innledning

Artrose er en vanlig, kronisk leddsykdom (Lohmander & Roos, 2007) som kan ramme alle synoviale ledd (Dieppe & Lohmander, 2005). Sykdommen er en av de vanligste årsakene til smerter, og kan utvikle seg til å gi svært store smerter og funksjonsproblemer (Flugsrud et al., 2010). Artrose kan gi strukturelle forandringer i hele leddet, og kan sees på som en mislykket reparasjonsprosess (Brandt, Dieppe, & Radin, 2008). Det er fortsatt en del vi ikke vet om både grunnene til og forløpet til artrose (Buckwalter & Martin, 2006). Sykdommen er forbundet med store kostnader, både personlig og samfunnsøkonomisk (Seed, Dunican, & Lynch, 2009). I 2010 fikk 4390 satt inn førstegangs kneproteser i Norge (Nasjonalt register for leddproteser, 2011). En norsk tverrsnittsstudie på selvrapportert kneartrose, fant en prevalens på kneartrose på 7,1 prosent (95% CI 6.3-8.0) i Norge (Grotle, Hagen, Natvig, Dahl, & Kvien, 2008).

Det er ikke funnet noen behandlingsform som kan reversere artrose (Hunter & Eckstein, 2009), og behandlingen blir dermed symptomatisk. Trening og vektreduksjon er grunnpillarene i behandling av kneartrose (Lohmander & Roos, 2007). Tidligere har fokuset på disse behandlingsmetodene vært overskygget av palliative behandlingsmetoder. De siste årene har trening og vektreduksjon fått mer oppmerksomhet. Dette er blant annet på grunn av en rekke nyere evidensbaserte retningslinjer. Den forebyggende effekten av disse behandlingsformene har også blitt satt mer i fokus (Hunter, 2011; Roddy et al., 2005). Både smerte og symptomer kan bedres ved bruk av trening som behandling for kneartrose, og har like god effekt som NSAIDs. En Cochrane review fra 2008 finner en standardized mean difference (SMD) på 0,4 for smerte og 0,37 for funksjon (Fransen & McConnell, 2008). Trening ved artrose bør bestå av både utholdenhets- og styrketrening (Bennell & Hinman, 2005; Roddy et al., 2005), i tillegg til balanse, koordinasjon og funksjonstrening (Hurley, 2003).

Det har vært mye fokus på slitasje av leddbrusken i forbindelse med artroseplager (Hunter, McDougall, & Keefe, 2008). Men bruske har hverken blodårer eller nerver, og smertene kan derfor ikke stamme direkte fra bruskevevet (Dahl & Rinvik, 2010). Strukturene som omgir leddbrusken, kan derimot være opphav til artrosesmerter. Dette

kan for eksempel være vaskularisert ben, en strukket leddkapsel grunnet hevelse, og synovial inflammasjon (Felson, 2006; Goldring, 2012). Leddbrusken er svært avhengig av forholdene i hele leddet, altså både omkringliggende leddkapsel, ligamenter, muskler, sener og ben. Vektbærende trening gjør disse strukturene sterkere, og dermed leddet mer rustet mot skade. Trening øker blodtilførselen og får leddvæske til å sirkulere i leddet, og dermed smøre leddflatene. På samme tid ernæres brusken ved at næringsstoffer fra ekstracellulærvæsken tas opp i brusken (Gahunia & Pritzker, 2012). Smerte er komplekst, og artrosesmerter må sees i et biopsykososialt perspektiv, der man tar i betraktning både biologiske, psykiske og sosiale faktorer (Dieppe & Lohmander, 2005).

Personer med kneartrose må i tillegg til konservativ behandling, ofte bruke smertestillende medikamenter. Paracetamol er førstevalget (Hochberg et al., 2012). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) er mye brukt når paracetamol ikke gir tilstrekkelig effekt (Bannwarth, 2006; Hochberg et al., 2012). Når NSAID er kontraindisert eller ikke gir tilstrekkelig effekt, kan bruk av opiater vurderes (Zhang et al., 2008; Jordan et al., 2003; Hochberg et al., 2012). Disse har stor risiko for bivirkninger og fare for avhengighet (Nuesch, Rutjes, Husni, Welch, & Juni, 2009). Det finnes en rekke naturlige symptomlindrende preparater, med lite bivirkninger (Jordan et al., 2003). Dette er for eksempel glukosamin, chondroitin, diacerin, avokado soyabønner og hyaluronsyre (Bijlsma et al., 2011; Bruyere et al., 2008). Noen av medikamentene viser en positiv effekt på personer med kneartrose, særlig når man tar i betraktning nytte/risiko. Et av disse medikamentene er hyaluronsyre (Bruyere et al., 2008). Denne studien kombinerer trening med hyaluronsyre-injeksjoner. Hyaluronsyre er et naturpreparat som er bestanddel i både leddvæske og brusk (Elliott et al., 2005), og er viktig for leddvæskens elastisitet og viskositet. Ved artrose reduseres konsentrasjonen av hyaluronsyremolekyler i leddvæsken (Balazs, 1982). Man kan supplementere med injeksjoner i kneet. Det kan gi smertelette for personer med kneartrose i opp til 24 uker (Bannuru, Natov, Dasi, Schmid, & McAlindon, 2011). Injeksjoner med hyaluronsyre kan redusere bruken av NSAID, og kan utsette eller hindre innsetting av kneprotese (Waddell, 2007). Kombinasjonen av trening og hyaluronsyreinjeksjoner er lite undersøkt, men ser ut til å kunne gi større effekt enn behandlingene hver for seg (Bayramoglu et al., 2003; Stitik et al., 2007; Huang, Yang, Lee, Chen, & Wang, 2005).

## **Hensikt og problemstilling**

Hensikten med studien var å undersøke hvordan smerte og funksjon endret seg hos personer med mild til moderat artrose i løpet av et 12 ukers tilpasset treningsprogram, både alene og i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon. Videre var hensikten å vurdere variasjoner i smerte- og funksjonsnivå i en periode før og i en periode etter det fullførte treningsprogrammet (alene eller i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon).

# 1. Teori

## 1.1 Forekomst

Artrose er den vanligste leddsykdommen hos eldre (Lopez, Mathers, Ezzati, Jamison, & Murray, 2006). Vanligst er artrose i hender, knær, hofter og i ryggraden. Ofte rammes mer enn ett ledd (Dieppe & Lohmander, 2005). Rapportert forekomst avhenger av hvilke kartleggingsmetoder man bruker. De fleste epidemiologiske studier bruker kartlegging ved røntgen. Omtrent 6% av alle amerikanere over 30 år (Hunter & Felson, 2006) og 13% av alle over 60 år (Dillon, Rasch, Gu, & Hirsch, 2006) har hyppige knesmerter og røntgenologisk påvist artrose. I den norske Ullensakerundersøkelsen rapporterte én av åtte personer mellom 24 og 76 år at de hadde fått diagnosen artrose stilt av lege. Den gjennomsnittlige prevalensen av kneartrose for alle aldersgrupper var 7,1%, og forekom hyppigere hos kvinner enn hos menn (Grotle et al., 2008). I 2010 fikk 4390 satt inn førstegangs kneproteser i Norge (Nasjonalt register for leddproteser, 2011). Kneartrose er forbundet med store samfunnsmessige omkostninger (WHO, 2003). Alder er en av de viktigste risikofaktorene for artrose, og dermed er også prevalensen av artrose forventet å øke (Woolf & Pfleger, 2003), med en forventet økende gjennomsnittsalder i befolkningen de kommende tiår.

## 1.2 Diagnostisering

Det er vanlig å diagnostisere kneartrose ved hjelp av røntgenbilder, og kliniske diagnostiseringskriterier brukes ofte i tillegg. American College of Rheumatology (ACR) har utarbeidet kriterier som er mye brukt (Altman et al., 1986). Det finnes tre sett med ACR-kriterier, altså tre måter å oppfylle kravene til å få satt diagnosen kneartrose. Dette avhenger av hva slags informasjon man har tilgang til – hvorvidt man har røntgenbilder, laboratorieprøver eller kun klinisk undersøkelse. (Øiestad, 2011). Ved klinisk og røntgenologisk undersøkelse, viser ACR-kriteriene en sensitivitet på 91% og spesifisitet på 86% (Altman et al., 1986). I denne studien brukes Kellgren Lawrence røntgen-kriteriene for artrose. Den tradisjonelle Kellgren Lawrence klassifiseringen går fra 0 til 4. Graderingene som brukes er beskrevet under, fritt oversatt fra Kellgren & Lawrence 1957.



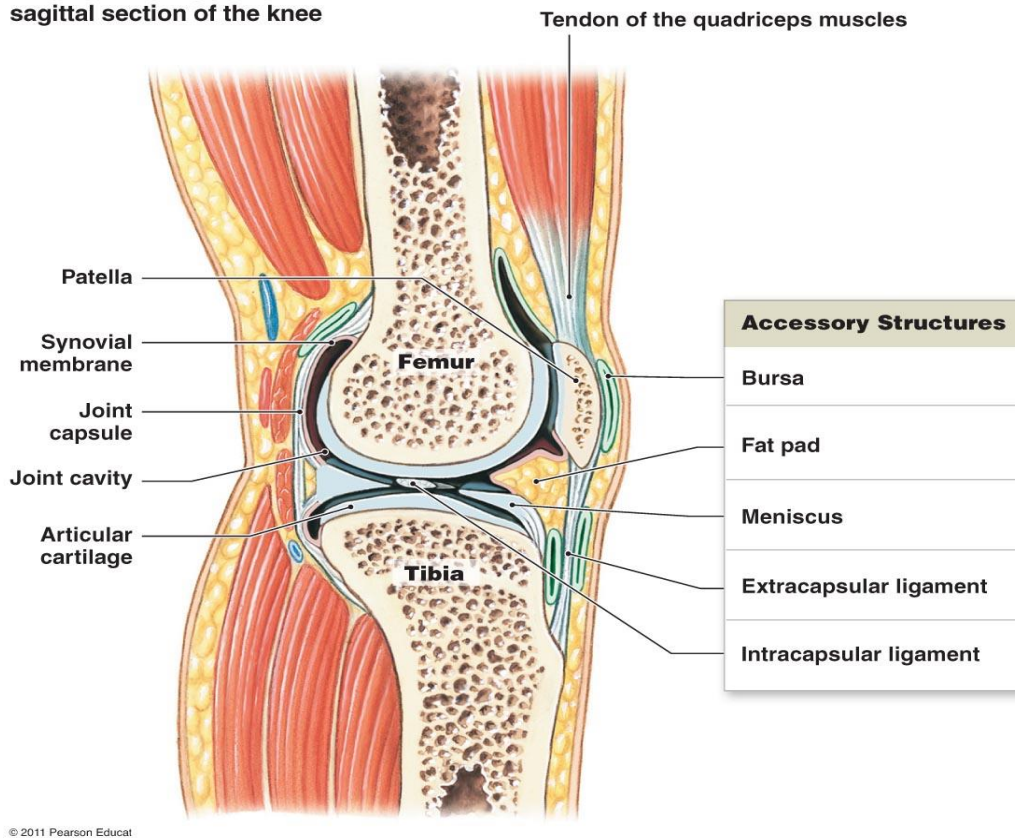
- Grad 0: Ingen forandringer
- Grad 1: Tvilsom reduksjon av leddspalte og mulige osteofytter
- Grad 2: Sikre osteofytter og mulig leddspaltereduksjon
- Grad 3: Multiple moderate osteofytter, sikker leddspaltereduksjon, noe sklerose, og mulig deformasjon av benkantene
- Grad 4: Store osteofytter, markert leddspaltereduksjon, alvorlig sklerose og definitiv deformasjon av benkantene

Hvordan man bruker Kellgren-Lawrence skalaen er ikke konsistent når det gjelder bruken av grad 2. Derfor er det foreslått at dersom det foreligger sikre osteofytter, men leddspalten er normal, kan man klassifisere dette som grad 2a (Felson, Niu, Guermazi, Sack, & Aliabadi, 2011).

### **1.3 Patofysiologi**

Artrose er funksjonell og strukturell svikt i et synovialt ledd (Nuki, 1999). Et synovialt ledd består av leddbrusk, subkondralt ben og leddkapsel. Leddkapselen er kledd med synovialmembran på innsiden, og forsterkes av leddbånd på utsiden (Dahl & Rinvik, 2010). Alle disse komponentene kan rammes ved artrose (Goldring & Goldring, 2007; Felson, 2006). Leddbrusken og det subkondrale benet rammes tidlig i sykdomsforløpet, men etter hvert rammes også de andre komponentene i leddet på grunn av de degenerative prosessene (Flugsrud et al., 2010).

**Accessory structures of complex synovial joints,  
as seen in a diagrammatic view of a  
sagittal section of the knee**



**Figur 2:** Kneledd med omkringsliggende strukturer. Hentet fra hjemmesiden til Georgia Highlands College, USA.

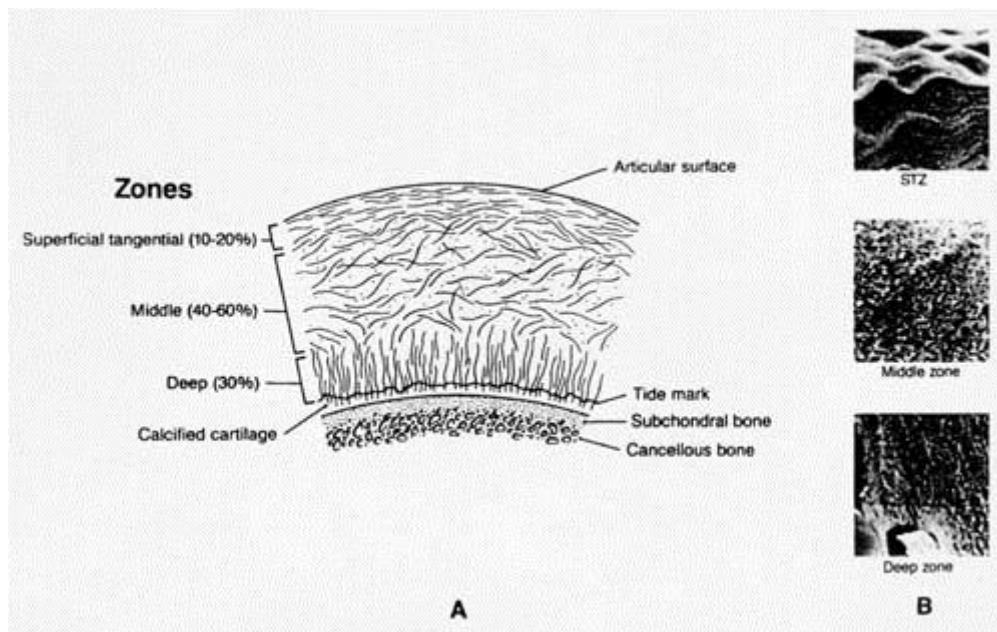
<http://www.highlands.edu/academics/divisions/scipe/biology/faculty/harnden/2121/images/menisburs.jpg>

Leddvæsken er en seig væske som produseres av små årerike totter på innsiden av synovialhinnen. Leddspalten i synoviale ledd inneholder litt leddvæske, som smører leddflatene og ernærer leddbrusken (Dahl & Rinvik, 2010; Sand, Toverud, Haug, & Sjaastad, 2001). Ekstracellulærvæsken består primært av kollagen, vann og proteoglykaner (Pearle, Warren, & Rodeo, 2005). Proteoglykanene er hydrofile, altså tiltrekker de seg vann, og spiller en stor rolle i smøring og støtdemping i leddet. De er sammensatt av en proteinkjerne med tilhørende glykosaminoglykaner. Hyaluronsyre er det eneste glykosaminoglykanet som ikke er bundet til en proteinkjerne (Gahunia & Pritzker, 2012). Det er et polysakkarid med høy molekylærvækt, og er en viktig bestanddel i ekstracellulærvæsken (Brandt, Smith, Jr., & Simon, 2000; Balazs & Denlinger, 1993). Hyaluronsyre er viktig for leddvæskens elastisitet og viskositet, og disse egenskapene reduseres ved inflammatoriske leddsykdommer (Balazs, 1982). Ved rolige bevegelser bidrar hyaluronsyren til leddvæskens smørende egenskaper på leddet.

Ved hurtige bevegelser og retningsskifter bidrar hyaluronsyre til at leddvæsken fungerer trykkavlastende (Balazs & Denlinger, 1993). I tillegg til å virke biomekanisk, har hyaluronsyren også en fysiologisk effekt (Curran, 2010). Hyaluronsyre virker inn på andre celler i leddet (McNeil, 2011), blant annet betennelsesceller (Tamoto, Tada, Shimada, Nochi, & Mori, 1993), og nociseptorer (Pozo, Balazs, & Belmonte, 1997). Den påvirker lymfesystemet, og kan dermed påvirke tilhelingen under inflammasjonsprosesser (Balazs, 1982). Konsentrasjonen av hyaluronsyremolekyler i leddvæsken reduseres ved artrose og andre inflammatoriske leddsykdommer (Balazs, 1982).

Leddvæsken og leddbrusken samarbeider om å fordele belastning jevnt i leddet og å redusere friksjon (Balazs, 1982). Kravene til støtdemping avhenger av type aktivitet, og ved for eksempel gåing, ståing og løping må leddet fordele belastning som er mange ganger større enn kroppsvekten (Wu & Ladin, 1996; Ounpuu, 1990). Selve leddbrusken er noen millimeter tykk. (Flugsrud et al., 2010). Den består av kondrocytter og leddvæske (Dahl & Rinvik, 2010), og kan deles inn i fire soner; Den overfladiske sonen utgjør 10-20% av leddbruskens tykkelse, og bidrar til en glatt og smørende overflate (Frankel & Nordin, 2001). Denne overfladiske sonen har god evne til å tilpasse seg belastning. Den deformerer seg slik at belastning fordeles jevnt over leddet.

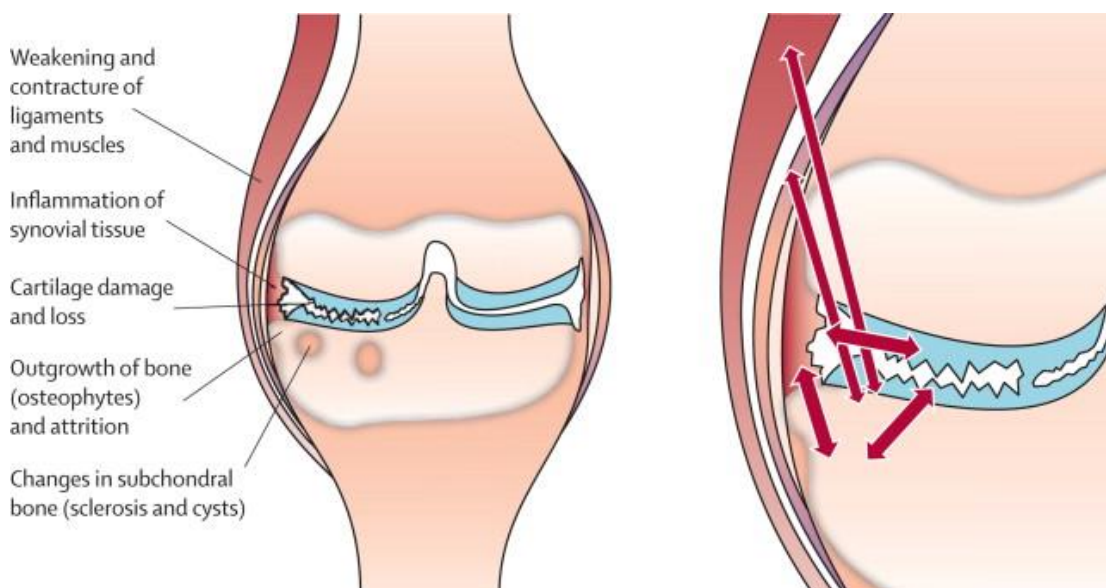
Kondrocyttene i denne sonen produserer stoffet lubricin, som bidrar til å lage et smørende lag i leddet, sammen med blant annet hyaluronsyre (Wong, Wuethrich, Egli, & Hunziker, 1996; Greene et al., 2011). Den midtre sonen utgjør 40-60% av leddbrusken, og står godt imot kompresjon. Den dype sonen utgjør ca 30%, og har enda større evne til å stå imot kompresjon. Kalkbrusken regnes som den siste sonen, og befinner seg i overgangen mellom bruske og ben (Frankel & Nordin, 2001). Med økende alder får kalkbrusken innvekst av nerver og blodårer (Goldring, 2012).



**Figur 3:** Bruskenes strukturelle soner. Hentet fra "Basic orthopaedic biomechanics", kapittel 4 "Structure and Function of Articular Cartilage and Meniscus" av Van C Mow; Wilson C Hayes 1997. Philadelphia : Lippincott-Raven.

Artrose er en mekanisk induisert sykdom der endrete mekaniske forhold katalyserer biologiske effekter (Brandt, Radin, Dieppe, & van de Putte, 2006). I et normalt ledd er det likevekt mellom nedbrytnings- og oppbygningsprosesser i leddvæsken. I et ledd med artrose er det derimot ubalanse i denne prosessen. Mekanisk stimuli gjør at synovialhinnen produserer mer synovialvæske enn normalt. Synovialvæsken som blir produsert har endrede egenskaper. Latente kondrocytter oppregulerer produksjon av blant annet proinflammatoriske brusknedbrytende enzymer. Cellene prøver å bygge opp igjen det som brytes ned, men klarer ikke bygge opp igjen på samme funksjonelle måte på grunn av den endrede balansen i oppbygning og nedbrytning (Goldring & Marcu, 2009; Eyre, 2004; Felson, 2004). Den økte produksjonen av leddvæske, gjør leddet slakkere og mindre rustet for belastning (Felson, 2004). Inflammasjon av synovialhinnen kan bli kronisk (Pearle et al., 2005). Tidligere mente man at artrose ikke omfattet inflammasjon, men nå vet man at inflammatoriske mediatorer driver artroseprosessen (Loeser, Goldring, Scanzello, & Goldring, 2012). Forandringene i leddet resulterer også i at den hyaline brusken absorberer uhensiktsmessig mye vann, noe som fører til hevelse i brusken. Dette gjør brusken mer utsatt for skade (Felson, 2004). Samtidig fortykkes det subkondrale benet, og det dannes bruskpåleiringer (osteofytter) langs leddkantene (Flugsrud et al., 2010). Benveksten gjør at leddkapselen strekkes (Felson, 2006). Forandringene som skjer er i utgangspunktet ment for å

stabilisere og styrke leddet, men fordi forandringene skjer hurtig og med manglende mineralisering, blir gjerne det nydannete benet svakere enn det originale (Burr, 1998).



**Figur 4:** Skjematiske tegninger av ledd med artrose. Til venstre forklaring på hvilke strukturer som er involvert, og hva slags forandringer som skjer. Til høyre illustrasjon av hvordan ben, muskler, synovialhinne og brusk påvirker hverandre. Fra «Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice» (s. 2115-2126). Prof Johannes WJ Bijlsma, Francis Berenbaum, Floris PJG Lefeber. *The Lancet* vol 377, issue 9783; 2011.

Oppsummert kan artrose sees på som en mislykket reparasjonsprosess (Brandt et al., 2008). Forandringene som skjer kan være kroppens svar på å prøve å forsterke et ledd med slitasje (Flugsrud et al., 2010). Ved langtkommen artrose ser man irreversible patologiske forandringer i hele leddet som organ (Felson, 2004). Det er fortsatt en del ukjente aspekter ved patofysiologien som leder til artrose (Bahr, 2009; Pottie et al., 2006; Buckwalter & Martin, 2006).

## 1.4 Risikofaktorer

Risikofaktorer for artrose kan deles inn i modifiserbare og ikke-modifiserbare faktorer. Det er de modifiserbare risikofaktorene vi har mulighet til å påvirke i klinisk behandling.

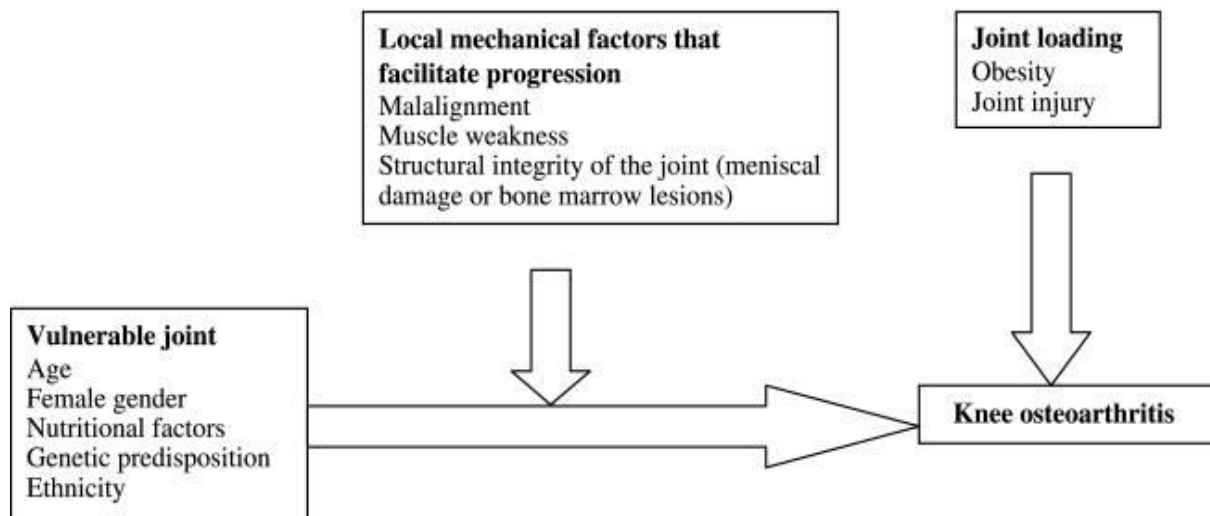
### 1.4.1 Ikke-modifiserbare risikofaktorer

De viktigste ikke-modifiserbare risikofaktorene er alder, kjønn og arv (Hunter & Eckstein, 2009). Alder er den største risikofaktoren for artrose. Naturlige aldersforandringer i brusken gjør bruskeoverflaten mykere, og leddvæskens egenskaper

forandres (Carrington, 2005). Aldersbetinget nedsatt nevro-muskulær funksjon gir tregere reflekser og nedsatt kraft. Dette er assosiert med smerte og funksjonstap ved kneartrose (Hurley, 2003). Alder alene kan ikke gi artrose, men sårbarheten som aldersforandringer forårsaker, gjør leddet mer utsatt (Felson, 2004).

Det er fler kvinner enn menn som får kneartrose (Grotle et al., 2008). Kvinner rapporterer generelt mer muskel-skjelett plager enn menn (Picavet & Schouten, 2003). Det er en høy andel post menopausale kvinner med kneartrose (van Saase, van Romunde, Cats, Vandenbroucke, & Valkenburg, 1989), noe som tyder på at hormoner kan spille en rolle (Slatowsky-Christensen & Grotle, 2008).

Arv er regnet som en risikofaktor. Dette kan skyldes både gener og miljø (Dieppe & Lohmander, 2005). Det ser ut til at gener spiller en større rolle ved artrose i hofter og hender, enn ved kneartrose (Spector, Cicuttini, Baker, Loughlin, & Hart, 1996; Felson et al., 2000). Miljøfaktorer som livsstil og kosthold er også arvelige (Maffei, 2000). Overvekt og inaktivitet kan dermed følge flere slektsledd.



**Figur 5:** Skjematisk fremstilling av risikofaktorer for artrose. Fra « Exercise and Osteoarthritis». Hunter og Eckstein, 2009. J. Anat 214, s.199.

#### 1.4.2 Modifiserbare risikofaktorer

Modifiserbare risikofaktorer er de risikofaktorene vi kan påvirke med intervensjoner. I denne oppgaven deles de inn i leddbelastning, skade og nedsatt muskelstyrke.

## **Leddbelastning**

Leddbelastning som risikofaktor kan deles inn i normal belastning på unormal bruskk, og unormal belastning på normal bruskk. Unormal bruskk kan for eksempel være et resultat av tidligere skade, aldersforandringer, eller at man er genetisk disponert (Goldring & Goldring, 2007). Unormal belastning kan for eksempel være tunge gjentakende løft, feilstillinger, overvekt eller dårlig arbeidsstilling (Buckwalter & Martin, 2006).

Belastning, både med tanke på overbelastning, feilbelastning og underbelastning, er en risikofaktor man kan påvirke (Bahr, 2009; Hunter & Eckstein, 2009). Dersom man tidlig i artroseforløpet gjør noe med belastningen som forårsaker smerten, eller begynner å forebygge aktivt, er det mulig å forhindre videre progresjon (Felson, 2004). Tidligere regnet man artrose som en tilstand som oppstod grunnet «wear and tear» (Pearle et al., 2005). Nå vet man at livslang bruk alene ikke resulterer i artrose (Buckwalter & Martin, 2006).

Tungt arbeid og visse typer og intensiteter av idrett er eksempler på belastning som kan disponere for kneartrose (Hunter & Eckstein, 2009). En litteraturgjennomgang av Mc Millan og Nichols fra 2005 fant at tungt fysisk arbeid gjennom jobber som involverte mye knebøy eller huksitting, slik som for eksempel gruvearbeid, kunne gi økt risiko for kneartrose (McMillan & Nichols, 2005). En kohortestudie fra 2012 viste at høy fysisk arbeidsbelastning var assosiert med kneartrose, særlig hos menn. Det samme gjaldt husarbeid for kvinner (Ratzlaff, Koehoorn, Cibere, & Kopec, 2012).

Sport og fritidsaktiviteter viser ingen signifikant sammenheng med kneartrose. Fysisk aktivitet er stort sett ikke forbundet med artrose, bortsett fra når det genereres svært høye krefter gjennom leddet (Ratzlaff et al., 2012). Dette gjelder for eksempel eliteutøvere som har drevet med idretter med høy belastning og intensitet. De ser ut til å ha økt risiko for kneartrose sammenlignet med aldersmatchede kontroller. Disse idrettene har vel og merke ofte høy skadeforekomst, derfor er det vanskelig å vite hva som er årsaken til artrosen (Hunter & Eckstein, 2009; Hansen, English, & Willick, 2012). Idretter der det er funnet slike sammenhenger er blant annet hos pensjonerte elite-fotballspillere og vektløftere (Kujala et al., 1995). Fysisk aktivitet er assosiert med osteofyttdannelse i kneet, men har ingen assosiasjon med redusert leddspalte. Redusert leddspalte regnes som en indirekte måte å måle leddbrusk på. Den økte osteofyttdannelsen kan være benets tilpasning til økt aktivitet (Urquhart et al., 2011). Deltakelse i trening på moderat nivå ser altså ikke ut til å gi økt risiko for kneartrose

(Hunter & Eckstein, 2009). Derimot stimulerer belastning gjennom fysisk aktivitet bruskdannelse hos unge (Jones et al., 2003). Fysisk aktivitet og bruskskader er omvendt assosiert, og det ser ut til at fysisk aktivitet kan ha en beskyttende effekt (Urquhart et al., 2011).

For lite belastning er uheldig for brusken. Ved mangel på belastning, atrofiere leddbrusken. I dyrestudier der dyrene blir immobilisert, er det vist minskende bruskykkelse (Vanwanseele, Lucchinetti, & Stussi, 2002). Det samme skjer hos mennesker som ikke har mulighet til å belaste i stående stilling, for eksempel etter ervervet ryggmargsskade (Vanwanseele, Eckstein, Knecht, Stussi, & Spaepen, 2002).

Ved skade på strukturene som sørger for stabiliteten i kneleddet, svekkes leddstabiliteten. Strukturene som i samarbeid skaper stabilitet i kneleddet er meniskene, ligamentene, musklene rundt leddet og leddkapselen (Frankel & Nordin, 2001). Traume i eller nærme leddet kan forårsake skade på slike strukturer. Ved store skader kan biomekanikken i leddet endres (Felson, 2004). Kneleddet er et ledd det blir satt store krav til. Det skal både være stabilt og danne en støtte for hele kroppen når vi står. I tillegg må leddet gi rom for mye bevegelighet når vi går (Dahl & Rinvik, 2010). Kneleddet befinner seg midt mellom to lange vektarmer (tibia og femur), noe som gjør at det blir utsatt for mye belastning, og er dermed utsatt for skade (Frankel & Nordin, 2001). Skade disponerer for artrose senere i livet (Felson, 2004). Man ser blant annet at personer med tidligere fremre korsbåndsskade (Øiestad, Engebretsen, Storheim, & Risberg, 2009) eller meniskskade (McNicholas et al., 2000), er mer utsatt for kneartrose senere i livet. Det ser ut til at desto eldre man er når skaden oppstår, desto verre. Dette fordi et eldre ledd er mer sårbart enn et ungt ledd (Roos, Adalberth, Dahlberg, & Lohmander, 1995).

Overvekt er en risikofaktor for utvikling av artrose. Dette gjelder både i vektbærende ledd, slik som kneet, men også i noen ikke-vektbærende ledd, slik som håndleddet (Cicuttini, Baker, & Spector, 1996). Overvekt gir økt belastning på kneleddet. Ved hvert skritt belaster man kneet med mellom to og fire ganger egen kroppsvekt (Morrison, 1970). Det ser ut til at det kan finnes en samvariasjon mellom overvekt og artrose som ikke bare skyldes belastning (Pottie et al., 2006). Både biomekaniske og biokjemiske faktorer grunnet overvekt, ser ut til å spille inn (Esser & Bailey, 2011). Ved overvekt



øker innholdet av noen stoffer i kroppen som kan øke degenerasjon av brusk, som for eksempel proinflammatoriske cytokiner (Park, Park, & Yu, 2005).

Grad av valgus og varus stilling i knærne kan endres ved kneartrose, og påvirker hvordan belastning blir fordelt på leddflatene (Madry, van Dijk, & Mueller-Gerbl, 2010; Andriacchi, Koo, & Scanlan, 2009). Kneartrose er vanligst i mediale compartement (Ahlback, 1968). Varus stilling i kneet lager et økt adduksjonsmoment i kneet (Barrios, Higginson, Royer, & Davis, 2009). Et slikt økt ytre adduksjonsmoment roterer tibia medially (Hurwitz, Sumner, Andriacchi, & Sugar, 1998) og skaper økte kompresjonskrefter medially i leddet (Reeves & Bowling, 2011). Det er motstridende funn for hvorvidt varus og valgus stillinger i kneleddet disponerer for kneartrose. Det er derimot sterke bevis for at varus og valgus kan øke progresjonen av en allerede eksisterende kneartrose (Tanamas et al., 2009). Dersom kneet både har feilstillinger og er instabilt, for eksempel på grunn av svakhet, gir dette ekstra mye feilbelastning i leddet ved fysisk aktivitet. Feilstillinger forsterkes i vekt bærende aktivitet, slik som ved gange (Chang et al., 2004; Hunter & Eckstein, 2009). Forandringer i belastningsmønster i kneet kan være et resultat av økt belastning gjennom fysisk aktivitet, skade, økt kroppsvekt eller feilstillinger.

### ***Nedsatt muskelstyrke***

Muskelatrofi skjer som en konsekvens av sykdommen, men det finnes også studier som tyder på at muskelatrofi kan være en risikofaktor for artrose (Felson, 2004). Særlig type 2 muskelfibre atrofierer ved artrose. Ved hevelse i leddet oppstår artrogen muskelinhibering. Vi får dermed redusert bruk av muskulaturen, og dette bidrar ytterligere til atrofien (Felson, 2004). Musklene våre har mange viktige oppgaver som er viktige å opprettholde. Det er blant annet effektivisering av bevegelser, stabilitet og god posisjonering av kroppsdelene i forhold til hverandre ved bevegelse (Hurley, 2003). Svekket muskulatur, og særlig svekkede raske muskelfibre fører til redusert evne til å beskytte leddet mot uforutsett mekanisk stress (Felson, 2004). Dette gjør at leddet er dårligere rustet for krevende belastning (Hunter & Eckstein, 2009).

En studie av Slemenda et al fant at redusert quadricepsstyrke hos eldre var assosiert med økt risiko for kneartrose. Funnene var signifikante for kvinner, men ikke for menn (Slemenda et al., 1997). Man vet at hos personer med kneartrose er grad av svakhet i quadriceps assosiert med grad av smerte (O'Reilly, Jones, Muir, & Doherty, 1998). Det

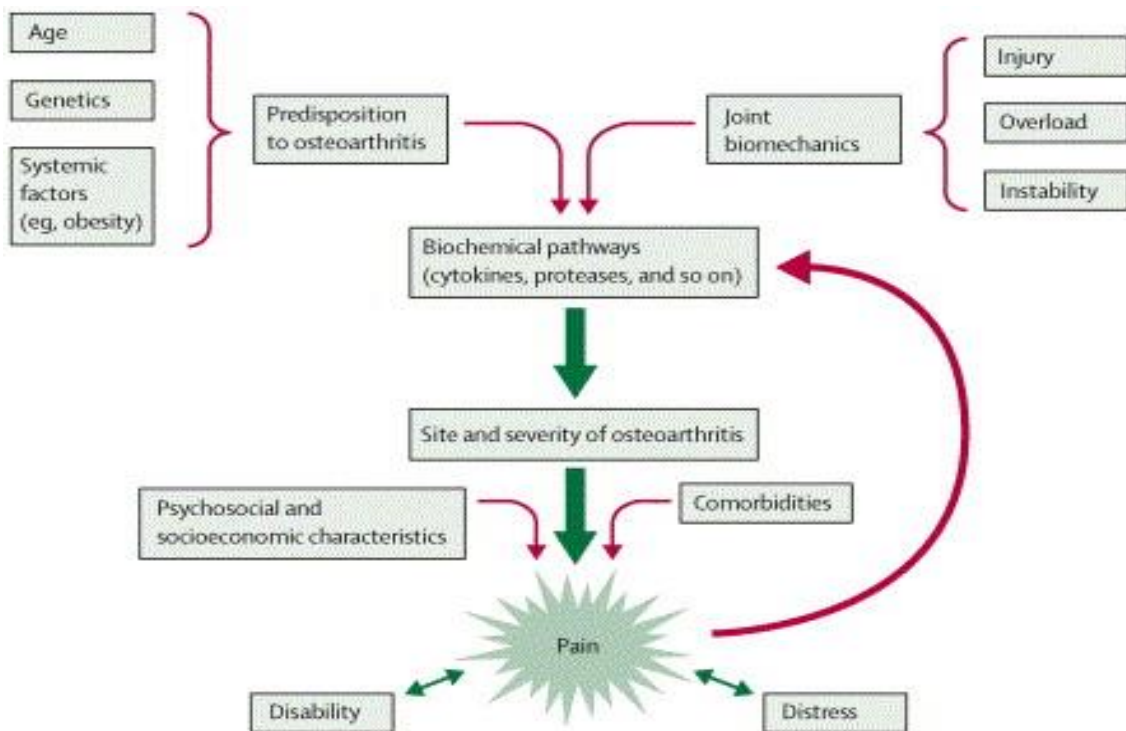
er ikke konsensus om hvorvidt redusert muskelstyrke er en selvstendig risikofaktor for kneartrose eller ei (Thomas, Sowers, Karvonen-Gutierrez, & Palmieri-Smith, 2010; Thorstensson, Petersson, Jacobsson, Boegard, & Roos, 2004; Øiestad, Holm, Engebretsen, & Risberg, 2011; Øiestad, Holm, Gunderson, Myklebust, & Risberg, 2010).

### **1.5 Smerte og symptomer**

De fleste som søker medisinsk hjelp for sin artrose, gjør det på grunn av smerter (Seed et al., 2009). Tidlig i forløpet merker man gjerne smertene i forbindelse med vektbærende fysisk aktivitet, ofte helt i starten av aktiviteten. Smerten kan oppleves som skarp og plutselig. Aktiviteter som kan trigge smerter er trappegange, gå inn og ut av bil og det å gå lengre strekninger. Smerten forbedres ved hvile, men kan være ille på slutten av dagen. Etter hvert er det vanlig at smertene varer lengre etter avsluttet aktivitet, og er mer konstante dype og verkende. Smertene kan etter hvert være tilstede både under hvile og som nattsmerter. Nattsmerter er tegn på langtkommen artrose, eller det kan være en indikasjon på andre problemer, slik som artritt, tumor eller infeksjon (Buckwalter & Martin, 2006; Seed et al., 2009; Hawker et al., 2008; Felson, 2006). De verkende konstante smertene man kan ha utover i forløpet, har ofte uforutsigbare innslag av intense plutselige smerter. Det kan være svært slitsomt og utmattende. Smertene kan gå utover livskvaliteten, og føre til at personer blir mindre sosiale og sjeldnere deltar i aktiviteter på fritiden. Artrosesmerter kan grovt sett deles inn i to typer smerte: Den dype verkende «bakgrunnssmerten», og den uforutsigbare intense smerten (Hawker et al., 2008). Artrosesmerter er ofte generaliserte smerter, og det kan være vanskelig å si akkurat hvor smertene sitter (Buckwalter & Martin, 2006). Smertene er ofte svingende (Flugsrud et al., 2010). Økt hevelse og inflammasjon er assosiert med svingninger i smerte (Zhang et al., 2011). Når det gjelder døgnvariasjoner, er morgenstivhet og startsmertener typisk for artrosesmerter. Morgenstivheten gir seg gjerne når man har kommet i gang med aktivitet (Seed et al., 2009; Altman et al., 1986). Værforandringer og temperaturfall kan også gi økte smerter (Buckwalter & Martin, 2006). Smerte måles gjerne ved hjelp av selvrapporterte utfallsmål, slik som visuell-analoge skalaer (VAS) og spørreskjemaer.

I tillegg til smerte er nedsatt funksjon det vanligste symptomet ved artrose (Bijlsma et al., 2011). Funksjon er et begrep som omfatter alle kroppsfunksjoner, aktiviteter og deltakelse. Knefunksjon omfatter blant annet leddmobilitet, leddstabilitet, muskelstyrke-

og utholdenhet, og gangfunksjon (WHO, 2001). Funksjon kartlegges gjerne gjennom tester som måler en eller flere av disse faktorene, som for eksempel testing av gangfunksjon, testing av styrke gjennom funksjonelle oppgaver, rene styrketester, og selvrapporterte spørreskjemaer. Nedsatt leddmobilitet er svært vanlig ved kneartrose. Det kan komme av inkongruens eller tap av leddbrusk, kontrakturer i leddbånd eller kapsel, osteofytter, stramme muskler, frie legemer i leddet eller skader på ben eller menisk (Buckwalter & Martin, 2006). Ved redusert bevegelighet over tid, kan leddkapselen skrumpe. Kneekstensjonen kan reduseres, først som en reverserbar bevegelsesnedsettelse, men etterhvert kan det bli permanent (Bliddal et al., 2007). Hevelse og feilstillinger er ofte en del av sykdomsbildet. Hevelse på grunn av økt produksjon av leddvæske kan både oppstå ved akutte forverringer, men også som en konstant hevelse. Leddlyder kan ofte kjønes ved aktive eller passive bevegelser i leddet. Dette kalles gjerne kreptasjoner (Bijlsma et al., 2011). Reduksjon i muskelstyrke kan gi redusert stabilitet i leddet, og gi en følelse av instabilitet (Bliddal et al., 2007). Kneartrosepasienter kan beskrive at det kjønes ut som leddet svikter, for eksempel ved trappegange nedover. Dette kan komme av enten muskelsvakhet rundt leddet eller strukturelle svakheter inni leddet, som for eksempel skade på korsbånd eller menisk (Felson, 2006). Alle de nevnte symptomene kan både sammen og hver for seg føre til ytterligere funksjonstap (Bliddal et al., 2007; Bijlsma et al., 2011). Benpåleiringer (osteofytter) kan sammen med tap av leddbrusk og subkondralt ben, føre til feilstillinger i leddet. Osteofyttedannelsen kan være palpabel, og leddet blir forstørret. Dette er gjerne ikke før ved langtkommen artrose. Osteofyttene kan være av slik størrelse at man kan oppdage dem ved visuell inspeksjon (Buckwalter & Martin, 2006).



**Figur 6:** Skjematisk fremstilling av sammenhenger mellom indre og ytre risikofaktorer for leddskade, artrose, leddsmerte, og konsekvensene av dette. Hentet fra “Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis” (s. 967). Paul A Dieppe, Stefan Lohmander. *The Lancet* vol 365, march 12, 2005.

De degenerative forandringene ved artrose oppstår gradvis, men likevel kan pasientens smertedebut komme brått, for eksempel i forbindelse med en mindre skade (Flugsrud et al., 2010). Tidlig symptomatisk artrose kan være uten røntgenologiske funn. Dette kan forklares med at røntgenbilder ikke fanger opp forandringer i strukturer med nociseptiv innervering (Felson, 2004). Hos pasienter med kneartrose, er det større sammenheng mellom psykososiale faktorer, redusert quadriceps-styrke og smerte, enn det er mellom røntgenfunn og smerte (Brandt et al., 2008). Det er en sammenheng mellom grad av artroseforandringer og symptomer – jo mer alvorlige røntgenologiske forandringer, desto større sjans for artrosesyntomer (Bedson & Croft, 2008). Men grad av artrose på røntgenfunn og grad av smerte, korrelerer ikke nødvendigvis (Brandt et al., 2008). Personer med sammenfallende røntgenfunn kan ha svært forskjellig symptombilde (Brandt et al., 2008).

Kneleddet består av de laterale og de mediale tibiofemorale leddflatene og den patellofemorale leddflaten, som alle kan være opphav til artrosesmerte (Felson, 2006). Det har vært mye fokus på slitasje av leddbrusken i forbindelse med artroseplager (Hunter et al., 2008). Men brusken har hverken blodårer eller nerver, og smerte kan derfor

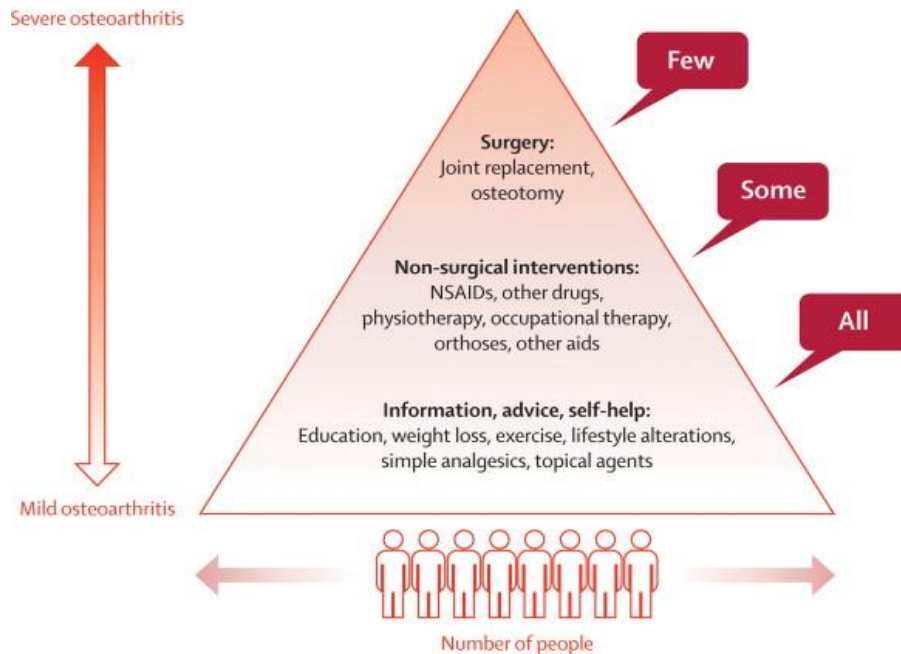
ikke stamme direkte fra bruskevevet (Dahl & Rinvik, 2010). Vaskularisert ben, en strukket leddkapsel grunnet hevelse, og synovial inflammasjon kan derimot gi smerte i et ledd med artrose (Felson, 2006; Goldring, 2012). I friske ledd ser disse strukturene ut til å være lite sensitive til smerte. Det er sannsynligvis fordi en lav smerteterskel i disse strukturene ville gitt smerte ved alle bevegelser i leddet. Det kan se ut til at artrosesmerter er forbundet med sensitivisering av leddstrukturene som kan gi smerte (Bradley et al., 2004; Bajaj, Bajaj, Graven-Nielsen, & Arendt-Nielsen, 2001). I tillegg til perifer sensitivisering, kan også sensitivisering av kortikale områder og områder i ryggmargen oppstå ved artrose (Melzack,Coderre, Katz, & Vaccarino, 2001). Sensitivisering gjør at nervestimuli som normalt ikke gir smerte, kan oppfattes som smerte.

Kneartrose går utover individets sosiale funksjon, da man kan få problemer med å komme seg rundt, og å utføre daglige gjøremål (Bliddal et al., 2007). Artrosesmerter må sees i et biopsykososialt perspektiv. Smerte er svært komplekst, og avhenger av både hva som skjer i leddet, grad av sensitivisering, kortikal smerteoppfattelse, og kontekst, slik som personens livsstil, psykososiale og økonomiske forhold (Dieppe & Lohmander, 2005).

## **1.6 Behandling**

Det er ikke funnet noen behandlingsform som kan reversere artrose (Hunter & Eckstein, 2009), og behandlingen blir dermed symptomatisk. Behandling av kneartrose krever ofte flere tiltak satt sammen i kombinasjon. Bevisstgjøring av pasienten er første trinn i behandlingen (Lohmander & Roos, 2007). Alle pasienter med artrose bør få informasjon om sykdommen, og opplæring i egenbehandling (Jordan et al., 2003). Hensikten med dette er at pasienten skal ta ansvar for egen helse ved å styrke rollen som egen behandler. Behandlingen bør legges opp slik at personen skal forbedre egen livsstil (Lohmander & Roos, 2007). Trening, vektreduksjon (for de som er overvektige) og pasientundervisning regnes som grunnpilarene i behandlingen av artrose (Lohmander & Roos, 2007; Roos & Juhl, 2012). Viktigheten av disse behandlingsformene har lenge blitt oversett, men settes nå mer og mer i fokus (Hunter, 2011). Mange pasienter trenger supplerende behandling med diverse former for smertestillende behandling, som for eksempel medikamenter, fysioterapi og ortoser. Kirurgisk behandling utføres hos pasienter med langtkommen artrose som ikke responderer på annen behandling (Lohmander & Roos, 2007). Smertereduksjon, optimalisering av mekaniske akser for

belastning og stabilitet for leddet er fysiske mål for behandlingen (Felson, 2006). I dette teorikapittelet belyses kun ikke-kirurgiske behandlingsformer.



**Figur 7:** Oversikt over aktuelle behandlingstiltak for kneartrose. Fra «*Treating Osteoarthritis*» av (Lohmander & Roos, 2007). *Lancet* Dec 22;370, s.2082-4.

### 1.6.1 Trening

Trening er viktig for personer med kneartrose. Overordnede problemstillinger er å øke/vedlikeholde det generelle aktivitetsnivået, forbedre smerteoppfattelse og å styrke selvbildet. Mer spesifikke mål er blant annet å øke/vedlikeholde den ofte svekkede muskelstyrken i beina, funksjon og nevromuskulær kontroll (Bliddal et al., 2007). Med andre ord å gjenopprette så normal belastning som mulig (Brandt et al., 2008).

Personer med kneartrose har ofte smerter ved fysisk aktivitet. Dette kan resultere i inaktivitet, som leder inn i en ond sirkel av mer funksjonstap og smerte (Dunlop et al., 2005). Personer med leddplager imøtekommer i mindre grad anbefalingene til fysisk aktivitet enn personer som ikke har leddplager (Shih, Hootman, Kruger, & Helmick, 2006). Mange artrosepasienter tror at trening sliter på leddene (Hendry, Williams, Markland, Wilkinson, & Maddison, 2006). Det er derfor viktig at behandleren informerer om viktigheten av fysisk aktivitet og belastning på leddene. Trening kan for noen gi økte smerter rett etterpå, og det kan tenkes at de dermed blir redde for å fortsette med dette. Smerten er stort sett borte til dagen etter (Focht, Ewing, Gauvin, & Rejeski,

2002). Bevegelsesfrykt, angst og depresjon kan være en del av sykdomsbildet ved kronisk artrose, og kan gjøre at enkelte blir isolerte og mindre sosiale. Dette kan gå utover psykisk velbefinnende. Trening kan motvirke dette (Vincent & Vincent, 2012). Fokus på psykiske og fysiske mestringsstrategier, og evne til å ta ansvar for egen helse blir dermed viktig (Walker, 2011). Redusert fysisk aktivitet fører til redusert muskelstyrke, og dermed redusert stabilitet, hvilket vil føre til ytterligere progresjon av en eksisterende artrose (Dekker, van Dijk, & Veenhof, 2009). Behandlere har dermed en oppgave å gjøre med å få pasientene til å forstå at grunnlaget for egenbehandlingen er fysisk aktivitet (Bahr, 2009).

Det er godt dokumentert at trening gir effekt på både smerte og funksjon. En Cochrane review fra 2008 finner en standardized mean difference (SMD) på 0,4 for smerte og 0,37 for funksjon. Trening ser ut til å ha like god effekt som enkle smertestillende og NSAIDs (Fransen & McConnell, 2008). Behandlingsintervensjoner basert på trening er kostnadseffektive, gir lite uheldige hendelser, og kan gi effekt i lengre tid etter avsluttet intervensjonsperiode (Pinto, Robertson, Hansen, & Abbott, 2012; Pinto et al., 2012; Hurley, Walsh, Mitchell, Nicholas, & Patel, 2012; Roos & Juhl, 2012; Wang et al., 2012). Et treningsprogram som gjøres regelmessig og følges opp av helsepersonell, vil gi symptomlette (Fransen & McConnell, 2008). Det ser ut til at personer med alle grader av kneartrose kan oppnå smertelette ve hjelp av trening, selv de med alvorlig artrose (Wallis & Taylor, 2011). På tross av at de fleste nye retningslinjer for behandling av kneartrose anbefaler fysisk aktivitet, gjenspeiles ikke dette i stor nok grad klinisk praksis internasjonalt (Hunter, 2011). Norske forskere fant at norske fysioterapeuter bruker trening som en del av behandlingen, tillegg til en rekke andre behandlingstiltak med lav og moderat evidens (Jamtvedt, Dahm, Holm, & Flottorp, 2008).

### ***Type trening og virkningsmekanismer***

Både styrke- og utholdenhetstrening er effektivt for personer med kneartrose, men hvorvidt en av treningsformene er bedre enn en annen, er foreløpig ikke klart (Roddy & Doherty, 2006). Styrketrening ser ut til å være mer effektivt enn utholdenhetstrening for å forbedre smerte på kort sikt, mens utholdenhetstrening ser ut til å være bedre enn styrketrening når det gjelder å øke eller opprettholde funksjon over tid. Treningen bør derfor bestå av både utholdenhets- og styrketrening (Bennell & Hinman, 2005; Roddy et al., 2005), i tillegg til trening av balanse, koordinasjon og funksjon (Hurley, 2003).

Styrketrening forbygger og lindrer artrosesmerter (Hurley, 2003). Noen studier på personer med mild til moderat kneartrose viser at styrketrening kan redusere smerte målt ved WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) med 42-43%, i 2-9 mnd, sammenlignet med 14-23% i kontrollgruppene (Farr et al., 2010; Jan, Lin, Liao, Lin, & Lin, 2008). Økning i styrke kan redusere smerte og øke funksjon, uten å skape videre ødeleggelse i leddet (Hurley, 2003). Styrketrening bygger opp musklene rundt leddene, noe som forbedrer leddfunksjonen (Pederson & Saltin, 2006). Musklene våre er viktige bremsende og støtabsorberende hjelpemidler for å begrense støt i et ledd etter for eksempel et hopp (HILL, 1960). Ved vanlig gange produseres det nok kraft til å ryke alle leddbåndene i kneet. Dette skjer likevel ikke, nettopp fordi muskulaturen absorberer energien ved bremsing (Brandt et al., 2006). Quadriceps er den viktigste bremsemuskelen i underekstremiteten, og beskytter kneet mot skade (Brandt et al., 2008). Desto mer kneet er flektert ved belastning, desto større krav settes det til stabilisering, med quadriceps som hovedmuskel (Frankel & Nordin, 2001). Det er varierende resultater i forhold til hvorvidt styrketrening kan redusere det tidlige omtalte adduksjonsmomentet som ofte er økt ved atrose i mediale tibiofemorale compartment. Styrketrening av hamstringsmuskulaturen, da særlig laterale del, i tillegg til hofteabduktorer, kan redusere adduksjonsmoment i kneet, men det trengs fortsatt mer forskning på dette (Reeves & Bowling, 2011). Styrketrening av quadriceps ser ikke ut til å redusere adduksjonsmomentet (Lim, Hinman, Wrigley, Sharma, & Bennell, 2008).

Når det gjelder utholdenhetstrening, kan aktiviteter med lite belastning være godt egnet for personer med kneartrose. Eksempler på slike aktiviteter er gåing, sykling og svømming (Roddy, Zhang, & Doherty, 2005). Dette er for å oppnå de gode effektene ved utholdenhetstrening, uten å utsette seg for potensielt skadelige sider av aktiviteter med høy belastning (Hunter & Eckstein, 2009). Både regelmessig gåing (Roddy et al., 2005) og sykling (Mangione et al., 1999) øker funksjon og minsker smerte ved kneartrose. En litteraturgjennomgang fra 2012 inkluderte 11 RCTer som undersøkte effekten av utholdenhetstrening for personer med kneartrose. De fant at det kan gi redusert smerte og økt funksjon. Studiene lider under metodologiske svakheter, og høy risiko for systematiske feil (Wang et al., 2012).

De siste 10-15 årene har det gradvis blitt mer fokus på nevro-muskulær trening som en del av behandling og forebygging av kneartrose (Roos, Herzog, Block, & Bennell,



2011; Ageberg, Link, & Roos, 2010; Lohmander, Englund, Dahl, & Roos, 2007; Risberg, Lewek, & Snyder-Mackler, 2004). Den nevromuskulære kontrollen i kneet reduseres ved kneartrose og økende alder (Barrett, Cobb, & Bentley, 1991), men kan økes igjen ved trening (Hurley & Scott, 1998). Nevromuskulær trening har som mål å forbedre posisjonering av truncus og underekstremitetene i forhold til hverandre, og forbedre kvaliteten på bevegelsene og belastningsforholdene, samtidig som man styrker musklene i beina på en dynamisk og funksjonell måte (Bennell et al., 2011). Dette kan gjennomføres ved for eksempel å gjøre funksjonelle øvelser på ustabil underlag, slik som balansematte eller bosuball (Hurley, 2003). Økt styrke og nevromuskulær kontroll kan gi smertelette (Wang et al., 2012) og redusere progresjonen av en allerede eksisterende kneartrose (Roddy et al., 2005).

Som nevnt under «modifiserbare risikofaktorer – belastning», kan effekten av fysisk aktivitet på leddbrusken være både positiv og negativ, avhengig av type og mengde belastning. Redusert belastning kan føre til atrofi av brusken. Økt fysisk aktivitet er ikke forbundet med økt brukstykkelse, men økt brukstykkelse er da heller ikke assosiert med økt leddfunksjon (Eckstein, Hudelmaier, & Putz, 2006). Det ser ut til at brusken deformeres under fysisk aktivitet, men at den bygger seg fort opp igjen etter avsluttet økt (Eckstein et al., 2006). Leddbrusken ligger inni selve leddet, og er svært avhengig av forholdene i hele leddet, altså både omkringliggende leddkapsel, ligamenter, muskler, sener og ben. Trening har positive effekter på disse strukturene, og dermed også på leddbrusken. Ved belastning bidrar muskler, sener og ligamenter til koordinerte bevegelser ved å fordele krefter gjennom leddet. Vektbærende trening gjør strukturene sterkere, og dermed leddet mer rustet mot skade. Trening øker blodtilførselen og får leddvæske til å sirkulere i leddet, og dermed smøre leddflatene. På samme tid ernæres brusken ved at næringsstoffer fra ekstracellulærvæsken tas opp i brusken. For at de positive effektene av trening skal vedvare kreves jevnlig trening (Gahunia & Pritzker, 2012). En studie på personer med meniskskader fant at trening kan bedre smerte og funksjon og øke glykosaminoglykaninnholdet i brusken (Roos & Dahlberg, 2005). En studie på personer med kneartrose av Zhang et al fra 2012 målte cytokin-aktiviteten i kneleddet ved en intervensjon over fire uker. De fant at trening reduserte aktiviteten av cytokiner i leddvæsken og hemmet inflammasjonsmediert brusknedbrytning i leddet. Dette kan redusere kliniske symptomer på kneartrose (Zhang et al., 2012). Tilpasset

trening har med andre ord mange positive effekter både på leddbrusken og på leddet som helhet.

### ***Tilrettelegging og gjennomføring***

Ofte er treningsprogrammene man bruker i studier gjennomført under ideelle forhold. Ved bruk av trening som behandling i klinisk praksis ligger noe av utfordringene i å lage treningsprogrammer som er lette, rimelige og praktiske å gjennomføre for mannen i gata (Hurley, 2003). Treningen bør legges opp i forhold til pasientens preferanser, forutsetninger, tilgang og økonomi (Esser & Bailey, 2011). Et treningsprogram kan være effektivt både som hjemmetrening, individuell trening hos fysioterapeut eller i gruppe (Fransen & McConnell, 2008). Det kan se ut til at treningen gir best effekt når behandlingen foregår hos fysioterapeut (Linnestad et al., 2004). Man bør tilstrebe at en del av treningen er veiledet, da dette er viktig for å øke pasientens gjennomføring, selvtillit og forståelse av hvorfor trening er viktig (Hurley, 2003). En Cochrane-review fra 2008 fant at et treningsprogram for kneartrose burde bestå av minst 12 veiledete økter (Fransen & McConnell, 2008). Spesifisiteten av øvelsesbehandlingen og det at behandlende fysioterapeut er tilgjengelig for pasienten er svært viktig for at treningsopplegget skal gi god effekt (Linnestad et al., 2004). Hjemmetrening kan ofte være et fint supplement til den veiledete treningen, og flere studier viser god effekt av hjemmeøvelser hos personer med kneartrose (Jordan et al., 2003; Petrella & Bartha, 2000; Baker et al., 2001; O'Reilly, Muir, & Doherty, 1999). Når det gjelder varigheten av treningsprogrammet, viste en norsk litteraturstudie utført av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, at øvelsesbehandling bør ha en varighet på minst åtte uker for at pasienten skal kunne oppnå signifikant effekt. De fleste studiene på øvelsesbehandling som var inkludert i litteraturstudien baserte seg på øvelser for lårmuskulaturen, med 2-4 økter pr uke (Linnestad et al., 2004). Vincent og Vincent (Vincent & Vincent, 2012) har publisert en oversiktsartikkel omhandlende styrketrening og kneartrose. Den er basert på randomiserte kontrollerte studier (RCT) som bruker apparater og frivekter som treningsutstyr. Ut fra disse studiene har de laget retningslinjer der de understreker de viktigheten av gradvis progresjon, restitusjon etter trening og kvalitet i utførelse av øvelsene. I retningslinjene sier de at det er greit å trene med litt smerte, men at dersom den økte smerten vedvarer utover 24 timer etter endt økt, må man ned i belastning (Vincent & Vincent, 2012). I hvilken grad et treningsprogram gir effekt, ser mye ut til å avhenge av pasientens egeninnsats. Etterlevelse regnes som

hovedprediktor på hvorvidt pasienten har positivt utfall av treningsprogrammet (Roddy et al., 2005). Det finnes ingen gullstandard i forhold til dose, frekvens eller intensitet (Fransen & McConnell, 2008). Det som er viktig er at man legger opp treningsprogrammet slik at pasienten får høy etterlevelse (Wang et al., 2012). For å få pasienter til å etterleve treningsprogrammet, kan det hjelpe å føre treningsdagbok og å ha støtte i venner og familie (Roddy & Doherty, 2006).

### **1.6.2 Vektreduksjon**

Overvekt er en viktig og modifiserbar risikofaktor for kneartrose (Felson, Anderson, Naimark, Walker, & Meenan, 1988). Vektreduksjon bør inngå som en del av det totale behandlingsbildet for pasienter med overvekt og kneartrose. Små endringer i vekt kan resultere i store endringer i belastningen på et ledd (Esser & Bailey, 2011). I kneet avtar belastning gjennom leddet ved hvert skritt med omtrent 4 kg for hver kilo man går ned i vekt (Messier, Gutekunst, Davis, & DeVita, 2005). En randomisert kontrollert studie av Messier et al undersøkte kombinasjonen av trening og vektreduksjon. De fant at det reduserte smerte og ga bedret funksjon hos eldre personer med kneartrose i minst seks måneder (Messier et al., 2005). En randomisert studie fra 2005 gjort på personer med fedme, fant ingen bedring i symptomer ved et vekttap på 4,3%. De fant derimot 28% bedring i funksjon ved et vekttap på 10% (Christensen, Astrup, & Bliddal, 2005). Resultater fra en studie av Slemenda et al tyder på at desto mer overvektige kvinner med kneartrose er, desto svakere i quadriceps i forhold til kroppsvekta si (Slemenda et al., 1998). Som ved trening, er etterlevelse av programmet den viktigste faktoren for å oppnå god effekt (Roddy & Doherty, 2006).

### **1.6.3 Medikamentell behandling**

Mange artrosepasienter har behov for å bruke smertestillende medikamenter i tillegg til konservativ behandling. Paracetamol er førstevalg, da dette gir relativt få bivirkninger. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) er mye brukt når paracetamol ikke gir tilstrekkelig effekt (Bannwarth, 2006; Hochberg et al., 2012). NSAID gir større effekt enn paracetamol, men har større risiko for systemiske bivirkninger (Bannwarth, 2006). Man kan også velge å påføre NSAID som krem eller gel (Hochberg et al., 2012), og dette minsker risikoen for systemiske bivirkninger (Derry, Moore, & Rabbie, 2012). Når NSAID er kontraindisert eller ikke gir tilstrekkelig effekt, kan bruk av opiat er vurderes (Zhang et al., 2008; Jordan et al., 2003; Hochberg et al., 2012). Disse bør brukes med

forsiktighet og man bør vurdere nøye om det finnes andre alternativer, som for eksempel kirurgi. Dette er på grunn av risiko for bivirkninger og fare for avhengighet (Nuesch et al., 2009). Intra-artikulære injeksjoner med kortison har blitt brukt i i behandlingen av kneartrose i mange år (Jordan et al., 2003). Dette gir dokumentert kortvarig smertelindring, fra uke to til tre etter injeksjon (Bellamy et al., 2006a). Dette anbefales ved plutselig smerteøkning, hevelse eller andre tegn på akutt inflammasjon, eller hvis man ikke har tilfredsstillende effekt av orale smertestillende og/eller betennelsesdempende medikamenter (Jordan et al., 2003; Zhang et al., 2008; Hochberg et al., 2012). Det er en utfordring å skulle sammenligne effekten av medikamenter med effekten av trening, men ut fra The European League Against Rheumatism (EULAR) sine retningslinjer, ser tradisjonell NSAID og trening ut til å ha omtrent like stor effekt (ES 0,47-0,96 og 0,57-1,0) (Jordan et al., 2003). Retningslinjene fra Osteoarthritis Research Society International (OARSI) viste større effekt av trening (ES 0,32 for utholdenhetstrening og 0,52 for styrke) enn NSAID (ES 0,29) for smerte ved kneartrose (Zhang et al., 2008).

### ***Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)***

SYSADOA er et samlebegrep for sakte-virkende symptomlindrende medikamenter for artrose (Jordan et al., 2003). Glukosamin, chondroitin, diacerin, avokado soyabønner og hyaluronsyre er eksempler på dette (Bijlsma et al., 2011). Hvor mye de forskjellige medikamentene brukes, og hvorvidt det er resept-belagt eller ei, varierer fra land til land (Jordan et al., 2003). Det er få bivirkninger ved SYSADOA. Når man tar i betraktning nytte/risiko, kan det være et felt av interesse når det gjelder behandlingen av artrose (Bruyere et al., 2008).

### ***Injeksjoner med hyaluronsyre***

Injeksjoner med hyaluronsyre som en del av gruppen SYSADOA, kalles ofte viskosupplementerende behandling (Balazs & Denlinger, 1993). Dette brukes i behandlingen av kneartrose, og finnes i flere merker/produkter (Bannuru et al., 2011). Det er forskjell på hvor mange injeksjoner man setter (McNeil, 2011). Hyaluronsyre er et naturpreparat som fremstilles fra brusk fra hanekyllinger (Bliddal et al., 2007; Balazs & Denlinger, 1993). Hyaluronsyre er et polysakkarid i leddvæsken som er svært viktig for leddvæskens leddsmørende egenskaper (Balazs & Denlinger, 1993). Konsentrasjonen av hyaluronsyre reduseres ved artrose, (Balazs, 1982), og tanken er at man da kan tilføre det gjennom injeksjoner.

The Food and Drug Administration har godkjent injeksjoner med hyaluronsyre i behandlingen av kneartrose (Felson, 2006). Det er anbefalt i behandlingen av kneartrose i retningslinjene til European League Against Rheumatism (EULAR) (Jordan et al., 2003). American College of Rheumatology anbefaler injeksjoner med hyaluronsyre for personer over 75 år (Hochberg et al., 2012). National Institute for Health and Clinical Excellence anbefaler ikke injeksjoner med hyaluronsyre for artrose (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008). Disse retningslinjene gjelder vel og merke artrose generelt, ikke spesifikt kneartrose. American Academy of Orthopaedic Surgeons anbefaler hverken for eller imot hyaluronsyre (American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2008). Selv om de konkluderer med at injeksjoner med hyaluronsyre generelt viser positiv effekt på kneartrose, vurderer de at studiene som er gjort er metodologisk for dårlige til å kunne anbefale det. Det er et lite antall studier som har sett på kostnadseffektiviteten av hyaluronsyre-injeksjoner, og de fleste av disse finner at hyaluronsyreinjeksjon er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for kneartrose, og kan gjøre at personer med kneartrose bruker mindre NSAIDS, i tillegg til at man kan utsette eller hindre innsetting av kneprotese (Waddell, 2007).

Det er rapportert få bivirkninger av hyaluronsyreinjeksjoner. Bivirkninger som kan oppstå er lokal smerte ved injeksjonsstedet, hevelse og varme. I svært få tilfeller kan man få betennelse i kneet. Sepsis er like sjeldent ved hyaluronsyreinjeksjoner som ved placebo-injeksjoner (McNeil, 2011).

Studiene på injeksjoner med hyaluronsyre lider under varierende metodisk kvalitet, og med varierende resultater (Bliddal et al., 2007; Felson, 2006). En omfattende Cochrane review fra 2009, fant at hyaluronsyre var bedre enn placebo, at det var like bra som NSAIDS, og at det har virkning over lengre tid enn kortison (Bellamy et al., 2006b). En metaanalyse av Bannuru et al fant at effekten av injeksjoner med hyaluronsyre på smerte hos personer med kneartrose, gjerne starter etter fire uker, og når størst effekt etter 8 uker. Man kan ha effekt så lenge som 24 uker. De fant at ved uke fire har hyaluronsyre en effektstørrelse på 0,31, som regnes som liten effekt. Ved uke åtte når man størst effekt med en effektstørrelse på 0,46, altså moderat effekt, for deretter å avta frem til uke 24, hvor effektstørrelsen er 0,21 (Bannuru et al., 2011; Linnestad et al., 2004). Det er gjort flere større litteraturgjennomganger på effekten av hyaluronsyre sammenlignet med placebo. Studiene er av varierende metodisk kvalitet, og omtrent halvparten konkluderer med at hyaluronsyre er bedre enn placebo, mens halvparten

mener det ikke er bedre enn placebo (Rutjes et al., 2012). Placeboeffekten i behandlingen av artrose kan være stor på subjektive/selvrapporterte utfallsmål, og særlig ved behandling med injeksjoner. Placeboeffekten ser ut til å være større ved multiple injeksjoner enn ved en enkelt injeksjon (ES 0,63 vs 0,34 for smerte) (Zhang, Robertson, Jones, Dieppe, & Doherty, 2008).

Personer med den alvorligeste graden av artrose og personer over 65 år, kan se ut til å ha mindre effekt av behandling med hyaluronsyre, enn de med mildere form for artrose og de som er yngre enn 65 år (Wang, Lin, Chang, Lin, & Hou, 2004). Personer som får viskosupplementerende behandling for kneartrose, håper gjerne på smertelette, mulighet til å gå lengre strekninger og generelt å kunne øke aktivitetsnivået (Briggs, Matheny, & Steadman, 2012).

Denne studien tar for seg hyaluronsyreinjeksjoner i kombinasjon med trening. Både hyaluronsyreinjeksjoner og trening har blitt studert hver for seg. Kombinasjonen av hyaluronsyreinjeksjoner og trening er derimot lite undersøkt. De få studiene som har sett på det (tabell 1), har en del metodiske mangler. Dette går på alt fra deltakerantall, manglende blinding, mangelfulle randomiseringsprosedyrer og ufullstendig beskrivelse av hvordan data ble behandlet. Beskrivelse av trening/øvelser er også mangelfull for et par av studiene, noe som svekker reliabiliteten. I tabell 1 finnes en oversikt over tilgjengelige studier på engelsk som ser på kombinasjonen av trening og hyaluronsyreinjeksjon.

Kombinasjonen hyaluronsyreinjeksjon og trening kan se ut til å være bedre enn intervensjonene hver for seg. Denne kombinasjonen bør studeres nærmere. Prevalensen av kneartrose øker, og dermed øker behovet for behandling og tilpassede behandlingsoalternativer. Kanskje kan injeksjon med hyaluronsyre i kombinasjon med trening og fysioterapi være en god behandlingsform for mange.

**Tabell 1:** Studier som kombinerer hyaluronsyre-injeksjon og trening

Studie	Antall og frafall	Utvalg	Variighet	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontroll gruppe	Utfallsmål	PEDro score
<b>Bayramoglu et al, Tyrkia 2003 Pilotstudie</b>	N=37 Frafall: NA	62,6 ±10,2 år. Rtg-påvist kneartrose og daglige plager	3 mnd (testing ved 3 uker og 3 mnd)	Ukentlig lavmolekyl HA+fysio (bløtvevsbehandling, TENS og øvelser)	Ukentlig høymolekyl HA+fysio (bløtvevsbehandling, TENS og øvelser)	Fysio (bløtvevsbehandling TENS og øvelser)	Nei	Isokinetisk styrke, Lequesne index	5/10 Mangler 3,5,6,7, 9
<b>Huang et al, Taiwan 2005</b>	N=140 Frafall: 9%	65 ±6,4 år, KL grad 2 kneartrose	8 uker (1 år follow-up)	Isokinetiske øvelser	Isokinetiske øvelser og ultralyd	Isokinetiske øvelser, ultralyd og HA	Ja (kun oppvarming)	Lequesne index, VAS, ROM, peak torques, ambulation speed	6/10 Mangler 4,5,8,9
<b>Stitik et al, USA 2006</b>	N=60 Frafall: 53%	64,2±9,2 år, ACR-kriterier, KL grad 2 og 3 kneartrose	1 år (testing ved 3,6,9,12 mnd)	HA ukentlig de 5 første ukene	HA ukentlig de 3 første ukene	HA ukentlig de 3 første ukene, hjemmeøvelser	Nei	VAS, WOMAC,	5/10 Mangler 3,5,6,8, 9

NA = ikke oppgitt. Fysio=fysioterapi. ACR = American College of Rheumatology. TENS = elektroterapi. HA=injeksjon med hyaluronsyre.

ISK=index of severity for OA of the knee. KL=Kellgren &Lawrence classification. VAS=Visual Analogue Scale. ROM =bevegelsesutslag

## 2. Metode

### 2.1 Studiedesign

En single subject design studie kan gjøres på én eller flere personer. Det er godt egnet for å se på sykdomsforløpet hos hver enkelt person, ved at man tar mange målinger før, under og etter intervensjonen (Sim, 1995). Single subject design er forholdsvis likt klinisk praksis (Engel & Schutt, 2005), da intervensjonen kan tilpasses hver enkelt deltaker, og justeres i takt med endringer underveis i behandlingen/intervensjonen (Carter & Domholdt, 2011; Ottenbacher & York, 1984). Man får man både sett på sluttresultatet, og får bedre forståelse for sykdommens og behandlingens progresjon og variasjon (her smerter og funksjon) både før intervensjonen starter, underveis i intervensjonen og i fasen etter at intervensjonen slutter (Ottenbacher & York, 1984; Fredriksen & Mengshoel, 2000). For artrose pasienter er dette meget relevant da man i utgangspunktet vet at opplevelse av smerter og dysfunksjoner varierer over tid (Hawker et al., 2008), samt at man kan få innsikt i måleinstrumentenes variasjon.

Eksperimentelle studier med gruppedesign tar ofte én måling ved baseline og én post intervensjon. Det man da finner kan være en del av naturlig svingning i sykdomsforløpet, og ikke nødvendigvis en reell endring. I single subject design studier er tre baselinemålinger regnet som et minimum for å kunne se et mønster, men man bør helst ta flere (Carter & Domholdt, 2011). Hver person fungerer som sin egen kontroll, ved at baselinemålingene er kontrollverdier. Ved å ta nok baselinemålinger til å kunne se et mønster i utfallsmålene før man starter intervensjonen, får man bedre kontrollert for intern validitet (Backman, Harris, Chisholm, & Monette, 1997). Baseline-perioden blir da en «no-treatment» periode, i påvente av å kunne starte opp intervensjon (Ottenbacher & York, 1984).

Denne studien har et AB design, der A er baselineperioden, og B er intervensjonsperioden. I tillegg kommer post intervensjonsperioden til slutt. Studien kan derfor også kalles et ABA design, men i motsetning til et klassisk ABA design studie vil man ikke forvente at målingene synker i post intervensjonsperioden. Baselineperioden varer en uke, det samme gjør post-intervensjonsperioden. På den måten kan man sammenligne målingene før og etter intervensjonsperioden, både som gjennomsnittsverdier, men også ved å se på svingningene (Carter & Domholdt, 2011;



Backman et al., 1997). Intervensjonen er svært lik standard behandling for kneartrosepasienter ved Nimi, og et design som ligner klinisk praksis er dermed godt egnet.

## **2.2 Utvalg**

Pasienter som oppsøkte Nimi Ullevål høsten 2012 for behandling av kneartrose, fikk tilbud om å delta i studien. Målet var å inkludere ti deltakere. Elleve personer ble inkludert, det var én mer enn planlagt i prosjektplanen. Dette var fordi en deltaker trakk seg tidlig i studien, og vi inkluderte dermed en ekstra deltaker. Til sammen trakk to av deltakerne seg og det ble det dermed samlet informasjon fra totalt 9 deltakere.

### **2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

Inklusjonskriteriene var kneartrose, der ett kne var dominerende med tanke på symptomer. For å inkluderes måtte pasientene ha røntgenologisk artrose grad 2 eller 3, gradert etter Kellgren Lawrence skala (Kellgren & Lawrence, 1957). Pasientene måtte oppfylle ACR-kriteriene (kriterier laget av American College of Rheumatology) for kneartrose basert på røntgenfunn og klinisk undersøkelse. Kriteriene er: Knesmerte de fleste dager i måneden som har gått, samt ha mindre enn 30 minutter morgenstivhet og/eller krepitasjon i ledd (Altman et al., 1986). Røntgenbilder av knærne tas på NIMI Ullevål. Personene måtte i tillegg:

- Være >45 år
- Ha kroppsmasseindex (KMI) <35
- Symptomvarighet >3 mnd
- Være lite til moderat fysisk aktive. Dette ble kartlagt ved hjelp av to spørsmål, hentet fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT 2, 1995). Spørsmålene som ble stilt for å kartlegge det fysiske aktivitetsnivået var: «Hvordan har din fysiske aktivitet i fritida vært det siste året? Tenk deg et ukentlig gjennomsnitt for året. Arbeidsveg regnes som fritid».
  - Lett fysisk aktivitet (ikke svett/andpusten) timer pr uke: a) ingen, b) under 1, c) 1-2, d) 3 og mer
  - Hard fysisk aktivitet (svett/andpusten) timer pr uke: a) ingen, b) under 1, c) 1-2, d) 3 og mer

For å bli regnet som lite til fysisk aktiv måtte de svare a, b, c eller d på spørsmålet om lett fysisk aktivitet, og/eller svare a eller b på spørsmål om hard fysisk aktivitet. For å bli regnet som moderat fysisk aktiv måtte de svare c på spørsmålet om hard fysisk aktivitet (Kurtze, Gundersen, & Holmen, 2003). Spørsmålet om lett fysisk aktivitet viser dårlig ( $r=0,17$ ) test-retest reliabilitet, mens spørsmålet om hard fysisk aktivitet viser moderat test-retest reliabilitet ( $r=0,50$ ). Validitet målt ved å sammenligne med VO2 max viser en moderat signifikant korrelasjon ( $r = 0,46$ ) for hard fysisk aktivitet ( $p \leq 0.01$ ) men ikke signifikant korrelasjon mellom VO2 max og spørsmålet om lett fysisk aktivitet ( $r = -0,3$ ) (Kurtze, Rangul, Hustvedt, & Flanders, 2007).

Eksklusjonskriterier var kreft, osteoporose, graviditet, diabetes eller andre alvorlige kjente sykdommer. Personer som hadde hatt knetraume for  $< 5$  år siden ble også ekskludert. Dette var for å kunne tilskrive symptomene artrosen, slik at det var artrosen som var hovedproblemet og ikke en eventuell skade. Personer som allerede var i gang med systematisk styrketrening på bena, det vil i denne sammenhengen si mer enn én gang i uka, ble også ekskludert.

## **2.3 Praktisk prosedyre**

### **2.3.1 Inklusjon, røntgentakning og randomisering**

Når behandlende lege eller fysioterapeut hadde en aktuell pasient, ble prosjektleder MS kontaktet. Med aktuell menes en kneartrosepasient som er over 45 år og  $BMI \leq 35$ . Prosjektleder kartla hvorvidt pasienten fylte resten av inklusjonskriteriene. De pasientene som fylte inklusjonskriteriene ble satt opp til røntgen på Nimi. Det ble tatt røntgenbilder av begge knærne. Deltakeren stod barføtt i oppreist stilling. Hælene var samlet, og personen hadde lett utadrotasjon i underekstremiteten, slik at føttene stod fem grader utadrotert. Han/hun stod med tærne inntil en ramme som gikk 90 grader rett opp som en vegg foran deltakeren, og rakk deltakeren omtrent til låret. Røntgenstrålen ble sentrert i midtlinjen av kneet, med 10 grader kranial vinkel. Deltakeren flekterte knærne slik at de møtte rammen. Deltakeren presset låret forsiktig mot fremre delen av rammen mens røntgenbildene ble tatt. Dersom røntgenbildene viste artrose grad 2 eller 3, ble deltakeren randomisert til injeksjon eller ikke injeksjon. Dette ble gjort ved å trekke lapp fra konvolutt, som ble administrert av prosjektkoordinator. Randomiseringen skjedde på prosjektkoordinators kontor, og listen over hvem som hadde fått injeksjon og ikke ble oppbevart i en safe på samme kontor. Prosjektleder var

blindet for randomiseringen, hun ikke visste hvem som hadde fått injeksjon eller ikke. Dette fikk hun ikke vite før datainnsamlingen var ferdig.

### **2.3.2 Datainnsamling**

All testing foregikk på Nimi Ullevål, og ble utført av prosjektleder. Baselinetestingen ble gjort når røntgenbildene var vurdert. Deltakeren fikk samtidig med baselinetestingen informasjon om utfylling av KOOS-skjemaer og treningsdagbok. Gjennom hele intervensjonsperioden fikk deltakerne én sms i uka med påminnelse om utfylling av KOOS-skjema og treningsdagbok. Prosjektleder var med på 1-2 veiledete gruppetimer i uka, for å skape et kontaktpunkt mellom deltakere, fysioterapeut og prosjektleder.

## **2.4 Intervensjon**

Intervensjonsperioden var på 12 uker, og bestod av et tilpasset treningsprogram med oppfølging av fysioterapeut, i tillegg til injeksjon med hyaluronsyre for de som var trukket ut til dette. Intervensjonen ble satt i gang en uke etter baselinetesting.

### **2.4.1 Trening**

Treningen var lagt opp som gruppetrening på Nimi Ullevål, og som hjemmeøvelser. Treningen var individuelt tilpasset øvelsesprogram som ble gjennomgått sammen med behandlende fysioterapeut ved først treningstime. Programmet ble individualisert ut fra smertenivå og hva pasientene fikk til. Hvis de ikke hadde stabilitet eller styrke nok til en av styrkeøvelsene, så ble dette jobbet med ved hjelp av nevromuskulære øvelser først, med fokus på riktig gjennomføring. Etter første gjennomgang med fysioterapeut ble deltakerne videre oppfordret til å delta på veiledet treningsgruppe minimum én gang i uka, men helst to ganger i uka resten av intervensjonsperioden. Gruppetreningen fant sted i styrkerommet på NIMI. Det var da lagt opp slik at deltakerne fordelte seg utover på treningsapparater/matter og så videre, én time per gang, med veiledning av fysioterapeut. I gruppene deltok det også personer som ikke var med i studien, men som hadde oppfølging av fysioterapeuten som ledet gruppene. Treningsprogrammet bestod av fem minutter oppvarming på tredemølle eller ergometersykkel, og ni øvelser som kunne justeres og varieres slik at de passet den enkelte deltakers funksjonsnivå. Det ble lagt vekt på å trene musklene i lår og legg, både rene styrkeøvelser i apparater, men også nevromuskulære øvelser på balansematte og bosuball. Det ble gjort øvelser i både vektbærende og ikke-vektbærende stilling. Det var i tillegg til gruppetreningene, valgt ut tre hjemmeøvelser. Deltakerne ble oppfordret til å gjøre programmet minimum én

gang i uka, og helst tre ganger i uka. Fullstendig program finnes i detalj i vedlegg 5. Øvelsene i programmet er basert på prinsipper fra treningsprogrammer som har vist god effekt på knepasienter i andre studier, både i behandling av kneartrose (Vincent & Vincent, 2012; Lange, Vanwanseele, & Fiatarone Singh, 2008; Bennell & Hinman, 2011) og ved meniskskade (Stensrud, Roos, & Risberg, 2012), samt retningslinjer for styrketrening for friske voksne personer, utarbeidet av American College of Sports Medicine (American College of Sports Medicine, 2009).

Testing av 1RM i benpress ble gjort ved første treningsøkt, med en intensjon om å regne ut hvilken prosent av 1RM man begynte på, og for å kunne beskrive og begrunne belastning og progresjon. 1RM ble målt ved å legge på pasientens kroppsvekt som belastning i benpress, og deretter øke helt til pasienten ikke klarte å utføre en hel repetisjon.

Regelmessig progresjon ble sikret ved at deltakerne gjorde øvelsene vanskeligere etter hvert, som beskrevet i treningsprogrammet. Når deltakeren hadde progrediert til det vanskeligste alternativet for den aktuelle øvelsen ble progresjon sikret ved å legge på belastning når han/hun klarte å gjennomføre to repetisjoner mer enn beskrevet i hans/hennes treningsprogram. Dette er jamfør kjente prinsipper i styrketrening, altså at man legger på belastning når deltakeren klarer et gitt antall repetisjoner med den daværende belastningen (Kraemer et al., 2002). Prinsippet har blitt brukt i studier på rehabilitering av blant annet meniskskader og korsbåndsrekonstruksjon (Stensrud et al., 2012; Eitzen, Moksnes, Snyder-Mackler, & Risberg, 2010). Både progresjon og justering av øvelser ble notert av deltakeren på treningsprogrammet. Fysioterapeuten minnet jevnlig på både progresjon og å notere ned. Hun forhørte seg jevnlig om deltakerne hadde smerte under eller etter øvelsene. De fikk beskjed om at litt smerte var godtatt underveis i treningen, men at smertene ikke skulle ikke fremprovosere hevelse, og skulle være borte til neste dag. Deltakerne fikk beskjed om at de kunne fortsette med det de vanligvis gjorde av fysisk aktivitet, enten det var hundelufting, sykling til jobben eller yogatimer.

#### **2.4.2 Oppfølging av fysioterapeut**

Alle deltakerne hadde oppfølging av fysioterapeut. Fysioterapeuten gjorde en grundig funksjonell undersøkelse av pasienten ved baseline. På grunnlag av dette gjennomgikk fysioterapeuten treningsopplegget, og hadde deretter jevnlig oppfølging av de inkluderte

pasientene gjennom de veiledete gruppetimene. Ved behov kunne manuell behandling vurderes.

### **2.4.3 Hyaluronsyreinjeksjoner**

Hyaluronsyreinjeksjoner ble satt av en fysikalsk medisiner ved intervensjonens start, for de som var trukket ut til dette. Det ble satt én injeksjon per deltaker. Hyaluronsyren ble levert sterilt i en 2 ml sprøyte for engangsbruk. Pr 1 ml Crespine gel er innholdet: N-hyaluronatkryssbundet 14 mg, natriumklorid 6,9 mg, vann til infeksjonsøyemed 14 ml. Prosedyren tok 10-20 minutter. Deltakerne som fikk injeksjon ble oppfordret til å unngå hard fysisk aktivitet de første 48 timene etter injeksjonen. Se for øvrig vedlegg 7 og 10 for pakningvedlegg og CE-godkjenning av produktet.

## **2.5 Testing og målemetoder**

Hovedutfallsmål var Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), som ble fylt ut både ved baseline, under hele intervensjonsperiode og post intervensjon. Isokinetisk muskelstyrke, seks minutters gangtest, reise og sette seg test og Global Rating of Change (GROC) var sekundære utfallsmål. Disse ble målt én gang ved baseline og én gang post intervensjon, unntatt GROC som kun ble kartlagt post intervensjon. Ved baseline ble deltakeren samtidig spurt muntlig om kjønn, alder, høyde, arbeidsstatus, tid siden smertedebut og fysisk aktivitetsnivå. Vekt ble kartlagt ved veiing på digital badevekt. Deltakerens oppfattelse av bedring ble kartlagt post intervensjon, ved hjelp av GROC. Treningsdagbok ble ført av alle deltakere under hele studieperioden. Uheldige hendelser ble registrert fortløpende av behandlende fysioterapeut.

### **2.5.1 Knee Osteoarthritis Outcome Score**

KOOS er et selvadministrert spørreskjema som har til hensikt å måle pasientens oppfatning av sin knefunksjon. Det er i utgangspunktet utviklet for unge og middelaldrende personer med posttraumatisk artrose (Roos, Roos, Lohmander, Ekdahl, & Beynon, 1998; Collins, Misra, Felson, Crossley, & Roos, 2011; Roos et al., 1998). KOOS består av fem subskalaer (koos.nu, 2013):

- Smerte
- Andre symptomer, som hevelse, nedsatt bevegelighet og mekaniske symptomer
- Funksjon i hverdagen (ADL): Nedsatt funksjon med hensyn til dagligdags aktiviteter

- Sport og fritid: Nedsatt funksjon ved aktiviteter som er mer krevende enn dagligdagse aktiviteter
- Livskvalitet (QOL): Mentale og sosiale aspekter, som for eksempel livsstil

Subskalene regnes hver for seg. Dette gjør det letter å tolke klinisk, ved å kunne se på hva som er forbedret (Collins et al., 2011). Verdiene regnes om til en 0-100 skala, der 0 indikerer ekstreme kneproblemer, mens 100 tilsvarer ingen kneproblemer. Skjemaet tar ca 10 minutter å fylle ut, og er basert på en fem-punkts likert-skala (Roos & Lohmander, 2003). Det er utviklet på bakgrunn av WOMAC (Bellamy, 1982), litteraturgjennomgang, ekspertpanel og pilotstudie. En validitetsstudie av den nederlandske versjonen av KOOS, viste at skjemaet viste god reliabilitet for personer med kneartrose, med en intratester correlation coefficient (ICC) på 0,74-0,94. ICC var lavest for subskalaen for smerte og symptomer, og høyest for subskalene for livskvalitet og funksjon i hverdagen (de Groot, Favejee, Reijman, Verhaar, & Terwee, 2008). KOOS har vist god innholdsvaliditet. Begrepsvaliditeten er vist å være god med hensyn til måling av fysisk helse, men noe svakere med hensyn til mental helse (Collins et al., 2011; Roos et al., 1998). I denne studien ble KOOS-skjemaet fylt ut hver dag i en uke ved baseline. Det samme gjaldt første uke post intervensjon. Dette tilsvarte syv baselinemålinger, og syv post-intervensjonsmålinger. Baseline- og postintervensjonsukene skulle ikke deltakerne utføre treningsprogrammet som var knyttet til studien. Under intervensjonsperioden ble KOOS fylt ut én gang i uken. Pasientene leverte fortløpende inn KOOS skjemaer til behandlende fysioterapeut, som forsynte dem med nye skjemaer. Det ble tilstrebet at skjemaet ble fylt ut på dagtid, altså ikke rett etter at man hadde stått opp, eller sent på kvelden. Dette for å unngå å fylle ut mens man var morgenstiv, eller er trøtt og utslitt.

### **2.5.3 Global rating of change**

Global rating of change (GROC) er et spørsmål som stilles pasienten om hvorvidt han/hun føler at han/hun har blitt bedre eller verre fra et tidspunkt tilbake i tid til i dag. Spørsmålet besvares ved hjelp av likert-skala. GROC er lett å bruke, og mye brukt i klinisk forskning (Kamper, Maher, & Mackay, 2009). Global rating of change skalaer har vist god korrelasjon med pasientfornøydhet (Fischer et al., 1999). Det er også vist moderat til god korrelasjon med endringer i hinke-test ved korsbåndts rekonstruksjon, med en korrelasjon på 0,48 (Reid, Birmingham, Stratford, Alcock, & Giffin, 2007). En studie på korsryggsmerter har vist god test-retest reliabilitet, med en ICC på 0,84-0,93

(Costa et al., 2008). I en studie på 60 personer med kneartrose, viste GROC god korrelasjon med selvrapportert funksjon målt med Patient Specific Functional Scale (PSFS), og endring målt med WOMAC change ( $r =$  henholdsvis 0,51 og -0,51) (Currier et al., 2007). I denne studien var man ute etter å kartlegge forbedring fra intervensjonens start til slutt, og spørsmålet ble derfor stilt ved post intervensjonstesting (vedlegg 4). Prosjektleder spurte da deltakeren hvordan han/hun syntes kneet var post intervensjon sammenlignet med baseline. I denne studien brukte vi en engelsk versjon av GROC. Deltakeren krysset av på en 11-punkts likert-skala som gikk fra «a very great deal worse» til «a very great deal better» (vedlegg 4). GROC kan gi nyttig tilleggsinformasjon til KOOS-skjemaene og de funksjonelle testene.

## **2.5.2 Funksjonelle tester**

### ***Isokinetiske styrkemålinger***

Isokinetisk styrke måles ved isokinetisk knefleksjon og ekstensjon i Biodex 6000-maskin (Biodex 6000; Biodex Medical Systems Inc, Shirley, NY). Testen ble gjort i en bevegelsesbane fra 90° fleksjon til full ekstensjon i kneet. Deltakerne varmet opp ved å utføre 6 minutters gangtest, da dette var en del av baselinetestingen. Biodex-testen startet med fire prøvoforsøk i maskinen for å bli kjent med bevegelsen. Deretter var det ett minutt pause, før personen utførte fem repetisjoner med maksimal innsats på 60 grader per sekunds hastighet. Deltakeren var fiksert til stolen ved hjelp av stropper, og krysset armene over brystet mens testen pågikk. Lengden på apparatets arm (se figur 8) ble stilt slik at den sluttet 2 cm over hælkappen på skoen. Testen ble gjort først på ikke-affisert side, deretter på affisert side. Verbal instruksjon ble gitt av prosjektleder under selve testen; Prosjektleder sa «start» ved start av hver runde, telte deretter repetisjoner (henholdsvis fire på forsøksrunden og fem på testrunden) underveis, og sa «stopp» ved slutten av hver runde. Det ble gitt verbal oppmuntring til å ta i under testrundene. Testen ga data i newtonmeter (Nm) for både maksimal muskelstyrke (peak torque) og i joule (J) for arbeidsevne (total work) i quadriceps og hamstring. Isokinetiske styrkemålinger har vist god reliabilitet for å måle styrke hos friske, med en intratester ICC på 0,82-0,91 for peak torque, og 0,76-0,89 for total work (Li, Wu, Maffulli, Chan, & Chan, 1996). Testen er godt egnet for å undersøke kraft hos personer med tidlig kneartrose (Diracoglu, Baskent, Yagci, Ozcakar, & Aydin, 2009). ICC for test-retest reliabilitet ved måling av quadricepsstyrke hos personer med kneartrose, ligger på 0,93, og en standard error of the mean (SEM) på 14,57 Nm ifølge en studie på tjue middelaldrende personer

(Kean, Birmingham, Garland, Bryant, & Giffin, 2010). Instrumentvariasjon av Biodex System 3 isokinetisk dynamometer, som er likt det vi brukte, har blitt undersøkt av Drouin et al. De fant at dynamometerrestene hadde høy reliabilitet innad samme dag og når de målte to påfølgende dager (Drouin, Valovich-mcLeod, Shultz, Gansneder, & Perrin, 2004).



**Figur 8:** Testing av isokinetisk styrke i Biodex. «Armen» er stangen som festes til deltakerens fot. Hentet fra ([www.fysio.cz](http://www.fysio.cz), 2013). Copyright Fysiomed CS, 2013.

### **Seks minutters gangtest**

Seks minutters gangtest er en funksjonstest som måler aerob utholdenhet og evnen til å gå lengre distanser. Aerob utholdenhet er viktig i hverdagen, med tanke på for eksempel å gå i trapper, delta i fritidsaktiviteter og handle (Rikli, Jones, & Hanson, 2004). I denne studien utførtes testen i tråd med American Thoracic Society's retningslinjer. Testen ble gjennomført i en korridor. Lengde ble målet opp ved hjelp av tape, med 20 meters avstand (her anbefaler American Thoracic Society en strekning på minst 30 meter, men dette var ikke praktisk gjennomførbart i lokalene som ble brukt). Personen ble fortalt at han/hun skulle gå så langt han/hun klarte på 6 minutter, ved å gå frem og tilbake på den målte strekningen. Personen fikk lov til å hvile stående ved behov. Oppmuntringene var så nøytrale som mulig. Det ble streket av hver gang personen hadde gått en 20 meters lengde. Hver gang det hadde gått et nytt minutt, orienterte tester om dette. Etter seks



minutter sa tester «stopp», og det siste strekket ble målt opp med målebånd. Resultatet av testen ble målt i antall meter (American Thoracic Society, 2002). Testen har vist god test-retest reliabilitet for eldre hjemmeboende, med en Intraclass Correlation Coefficient (ICC) på 0,95-0,97 (Steffen, Hacker, & Mollinger, 2002). Den har også vist god test-retest reliabilitet for personer med alvorlig kne- og/eller hofteartrose (ICC 0,94). Samme studie fant Standard Error of the Mean (SEM) på 26,9 meter (Kennedy, Stratford, Wessel, Gollish, & Penney, 2005). Når det gjelder validitet, viser testen positiv korrelasjon med hamstrings- og quadricepsstyrke hos personer med kneartrose (Maly, Costigan, & Olney, 2006).

### **Reise og sette seg test**

Reise og sette seg test («chair stand test») måler styrke i underekstremitetene, som er nødvendig for å utføre aktiviteter som for eksempel å reise og sette seg på stol, gå opp trapper og gå inn og ut av bil (Rikli et al., 2004). Testen ble utført på en stol uten armlener, 43 cm høy, som stod inntil veggen. Når testen startet, satt personen midt i stolen, med rett rygg, armene i kryss over brystet og føttene i skulderbreddes avstand. Når prosjektleder sa «start», reiste testpersonen seg helt opp, og satte seg deretter helt ned igjen. Halvveis utførte oppreisninger ble ikke telt med. Resultatet av testen var antall ganger testpersonen reiste seg i løpet av 30 sekunder (prosjektleder tok tiden med stoppeklokke). Dersom personen var halvveis opp i stående når det hadde gått 30 sekunder ble dette telt som en oppreisning (Jones, Rikli, & Beam, 1999; Fischer et al., 1999). Testen har vist god test-retest reliabilitet hos personer med symptomatisk kneartrose, med en ICC på 0,96, og SEM på 1,44 stands (Lin, Davey, & Cochrane, 2001). Når det gjelder validitet har testen vist stor korrelasjon med Stair Climb Test ( $r=0.59$ ) for personer som har fått kneprotese (Almeida, Schroeder, Gil, Fitzgerald, & Piva, 2010), og stor korrelasjon ( $r=0,78$  for menn og  $0,71$  for kvinner) med styrketesting målt ved benpress hos hjemmeboende eldre personer (Jones et al., 1999).

#### **2.5.4 Treningsdagbok**

Alle deltakere førte daglig treningsdagbok, der de registrerte veiledet trening, hjemmetrening, og annen fysisk aktivitet, i forhold til varighet og frekvens. Den ble samlet inn fortløpende av behandlende fysioterapeut, som ga den videre til prosjektleder, i likhet med KOOS-skjemaene. Treningsdagboka ble ført på ark, ett ark pr uke (vedlegg 5).

### **2.5.5 Uheldige hendelser**

Uheldige hendelser knyttet til treningsintervensjonen ble definert som å ikke klare å gjennomføre trening på grunn av knesmerter/problemer knyttet til treningsprogrammet. Behandlende fysioterapeut kartla dette forløpende ved de veiledete treningene. Eventuelle komplikasjoner ved injeksjonene ble kartlagt av fysioterapeut og fysikalsk medisiner som satte injeksjonene.

## **2.6 Etikk**

Studien er godkjent av Regional etisk komité (vedlegg 8). Søknader om godkjenning fra legemiddelverket og helsedirektoratet var ikke nødvendig, da Crespine er medisinsk utstyr som er CE-merket, og skal brukes til det det er merket for. Begge instansene var likevel informert om studien i god tid før oppstart.

Data som ble samlet inn i papirform i løpet av studien ble oppbevart i låsbart skap på NIH. Registrering av oppmøte og journalnotater fra lege og fysioterapeut ble lagret i journalsystemet på NIMI Ullevål. Analyse av resultatene ble gjort på datamaskin tilhørende prosjektleder. All informasjon som kunne spores tilbake til personer, ble kodet før de ble lagt inn på denne datamaskinen, og fulgte ellers reglene for datahåndtering ved NIH

(<http://www2.compendiapersonal.no/kunder/nih/ks.nsf/unique/3B185D27035F72E8C12579B9002CFE7C>). Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) hadde godkjent databehandlingsprosedyrene (vedlegg 9). Alle deltakere signerte informert samtykke før inklusjon i studien (vedlegg x). Studien ble gjennomført i tråd med Helsinkideklarasjonen.

Ingen ekstern støtte var søkt eller gitt til denne studien, bortsett fra Crespine injeksjonene som ble gitt kostnadsfritt fra legemiddelfirmaet OSTEOMD. Intervensjonen fulgte standard rehabiliteringsopplegg på NIMI Ullevål, og pasientene hadde ingen ekstra kostnader ved å delta i studien utover vanlige reisekostnader.

## **2.7 Statistikk**

Deltakerne måtte ha minst tre baselinemålinger og minst tre post intervensjonsmålinger for å kunne beskrives i resultatene.

Microsoft Excel (Microsoft, USA) ble brukt for statistiske analyser. Deskriptiv statistikk ble utarbeidet for baselinedata (alder, kjønn, høyde, vekt, involvert side, fysisk

aktivitetsnivå, tid siden sykdomsdebut, grad av artrose, og tidligere kneskade). Data fra KOOS-skjemaene ble fremstilt visuelt i grafer som tidsserier for hver person, slik at man kunne se på trend (hvilken retning utviklingen gikk), level (hvor fort disse forandringene skjedde) og varians for hver person. Trend kan være enten økende eller synkende, og kan tolkes ved visuell inspeksjon av linjene som trekkes fra datapunkt til datapunkt. På den måten synliggjøres svingningene i score, noe som er interessant når vi ser på artrose (figur 10 a-i). Man kan også legge inn summasjonslinjer for å vise trenden generelt for en dataserie. Dette kan blant annet gjøres ved hjelp av lineære regresjonslinjer (Engel & Schutt, 2005). Dette er laget for hver deltaker (vedlegg 1) og for hver KOOS subskala (vedlegg 2). Det er to figurer for hver subskala i vedlegg 2 – én for deltakere som fikk injeksjon, og én for de som ikke fikk injeksjon. I figurene som viser summasjonslinjer er ikke fokuset på svingningene, men på den totale endringen fra baseline til post intervensjon.

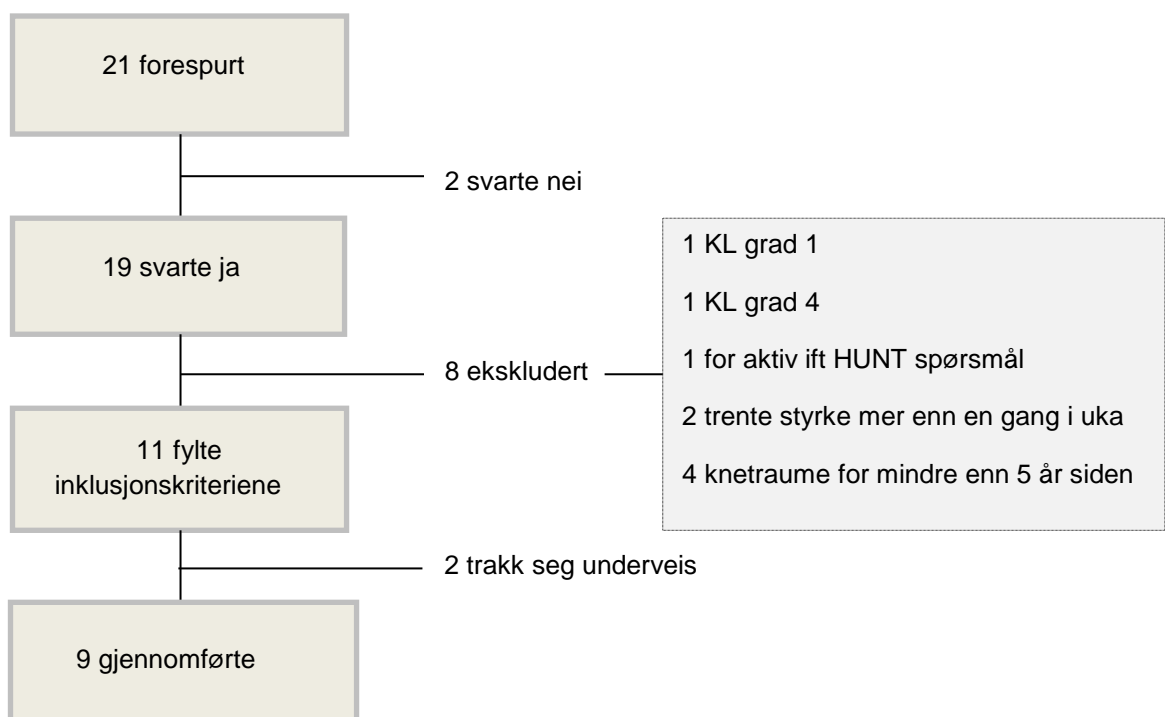
Missing KOOS data ble behandlet som beskrevet i scoringsinstruksjoner for KOOS ([www.koos.nu](http://www.koos.nu)). For eksempel ble nærmeste boks valgt dersom en avkrysning var plassert utenfor svarboksene. Dersom det var krysset av i to bokser på samme spørsmål, ble den av boksene som indikerte mest alvorlige problemer valgt. Deltaker 1 manglet avkrysninger for en hel side i et skjema. Det innebar at mindre enn 50% av spørsmålene var besvart for én av subskalaene, og data for subskalaen kunne ikke genereres for det skjemaet. Resten av subskalaene ble likevel ansett som valide, og brukt videre.

## 3. Resultater

### 3.1 Utvalg

Elleve personer ble inkludert i studien. Dette var én mer enn planlagt fordi en deltaker trakk seg tidlig i studien, og vi inkluderte dermed en ekstra deltaker. Til sammen trakk to av deltakerne seg (ID 4 og 10) fra studien av personlige og familiære grunner.

Gjennom studieperioden ble det dermed samlet informasjon fra totalt 9 deltakere. Data fra deltaker 4 og 10 beskrives ikke i resultatene.



**Figur 9:** Flytskjema for inklusjon av deltakere

Utvalget bestod av tre menn og seks kvinner. Tre kvinner og én mann ble randomisert til injeksjon med hyaluronsyre. Gjennomsnittsalderen for utvalget var 68 ( $\pm 7,9$ ) år, henholdsvis 64,5 ( $\pm 6,1$ ) år for kvinnene og 75 ( $\pm 6,9$ ) år for mennene. De hadde en KMI på mellom 22,5 og 27,1 med et gjennomsnitt på 24,7. Syv deltakere hadde mild røntgenologisk artrose (grad 2 på Kellgren Lawrence skala), mens to deltakere (5 og 7) hadde moderat røntgenologisk artrose (grad 3). Deltaker 3 hadde tatt røntgenbilder mindre enn to måneder tidligere ved et annet sykehus, og der ble det ikke benyttet samme protokoll som beskrevet i prosedyren. Bildene ble scoret på nytt av samme lege

som resten av deltakerne. Åtte av ni var moderat fysisk aktive, og én var lite fysisk aktiv, definert ved spørsmålene fra HUNT 2 (HUNT 2, 1995).

**Tabell 2:** Antropometriske data

Deltaker ID	Alder	Kjønn	KMI	Involvert side	Tidligere kneskade involvert side	Fysisk aktivitetsnivå siste året*	År siden symptomdebut	KL grad	Injeksjon
1	64	K	23,7	V	Bakers cyste 3 opr. 1998-2004	Moderat	17	2	Nei
2	57	K	23,1	H	Brusk debridement 2006	Moderat	11	2	Nei
3	58	K	27,3	V	Meniskopr. 2002	Moderat	2	2	Ja
5	71	M	22,5	V	Meniskopr. 1962	Moderat	40	3	Nei
6	66	K	27,1	H	Nei	Moderat	18	2	Ja
7	71	M	23,8	V	Meniskopr. 2006	Moderat	7	3	Nei
8	83	M	26,7	V	Fall på patella da han var 16	Lite	3	2	Ja
9	72	K	22,5	V	Nei	Moderat	43	2	Ja
11	70	K	25,7	H	Nei	Moderat	1	2	Nei

Hvite rader uten injeksjon, lysegrå rader med injeksjon. \*=se metodekapittelet 2.2.1 «inklusions- og eksklusjonskriterier», K=kvinne, M=mann,

KMI=Kroppsmasseindeks, KL=Kellgren Lawrence, V=venstre, H=høyre

## 3.2 Gjennomføring og etterlevelse

I løpet av intervensjonsperioden utførte deltakerne mellom 7 og 27 veiledete treninger, med et gjennomsnitt på 16,3 treninger. Deltakerne gjennomførte i gjennomsnitt 2,5 hjemmetreninger ukentlig, med en variasjon på mellom 0,8 og 6,3. Alle deltakerne økte vektbelastningen på øvelsene i løpet av perioden, og alle deltakerne hadde progresjon i utførelsen av øvelsene, som beskrevet i treningsprogrammet (vedlegg 5). Deltakerne rapporterte å være gjennomsnittlig 54 minutter fysisk aktive per dag utenom treningsprogrammet, med en variasjon på mellom 15 og 111 minutter. De vanligste aktivitetene var gåtur, gå til jobb/butikk, skitur og husarbeid.

**Tabell 3:** Fysisk aktivitet i intervensjonsperioden

Deltaker ID	1	2	3	5	6	7	8	9	11
<b>Antall veiledete økter totalt</b>	7	11	13	27	19	17	11	21	21
<b>Hjemmetrening*</b>									
Ukentlig frekvens (gjennomsnitt)	0,8	1,8	1,8	2,4	1,8	2,8	3,8	1,2	6,3
Minutter ukentlig (gjennomsnitt)	42	40	84	25	40	91	51	48	29
<b>Annen fysisk aktivitet ukentlig**</b>									
Ukentlig frekvens (gjennomsnitt)	3,4	2,5	5,6	8,4	4,6	4,1	4,8	4,8	9,2
Minutter ukentlig (gjennomsnitt)	190	107	175	780	148	433	292	746	533

*Lysegrå kolonner=injeksjon. \*=hjemmeøvelser, som beskrevet i treningsprogrammet (vedlegg 5). \*\*=aktivitet utenom treningsprogrammet*

Deltaker 9 sin periode i studien ble utvidet med to uker, fordi hennes første to intervensjonsuker skulle være i juleferien, men hun fikk ikke begynt styrketreninga før etter ferien. Dermed har hun en ekstra lang baselineperiode på tre uker, med 7 målinger for den første uka, og én per uke for de neste to ukene.

Ingen av deltakerne mottok manuell fysioterapibehandling i tillegg til treningen.

## 3.3 Utfallsmål

### 3.3.1 Knee Osteoarthritis Outcome Score

Alle deltakerne hadde fire eller flere KOOS baselinemålinger. Deltaker 6 fylte kun ut to KOOS skjemaer i baselineuka, i tillegg til å fylle ut to skjemaer retrospektivt ved hjelp av en personlig dagbok med oversikt over blant annet fysisk aktivitet. Dette gjorde hun i

intervensjonsuke 3. Deltakerne fylte ut mellom 11 og 14 KOOS skjemaer i løpet av intervensjonsperioden, med en median på 12 målinger. Alle deltakerne fylte ut minst sju post intervensjonsmålinger hver.

Åtte av ni deltakere oppnådde klinisk relevant endring (10 poeng eller mer) for én subskala fra gjennomsnitt baseline til gjennomsnitt post intervensjon. Sju deltakere hadde i tillegg endring av klinisk betydning for minst én annen subskala. Klinisk relevant endring var hyppigst for livskvalitet og sport og fritid. Færrest hadde klinisk relevant endring for funksjon i hverdagen

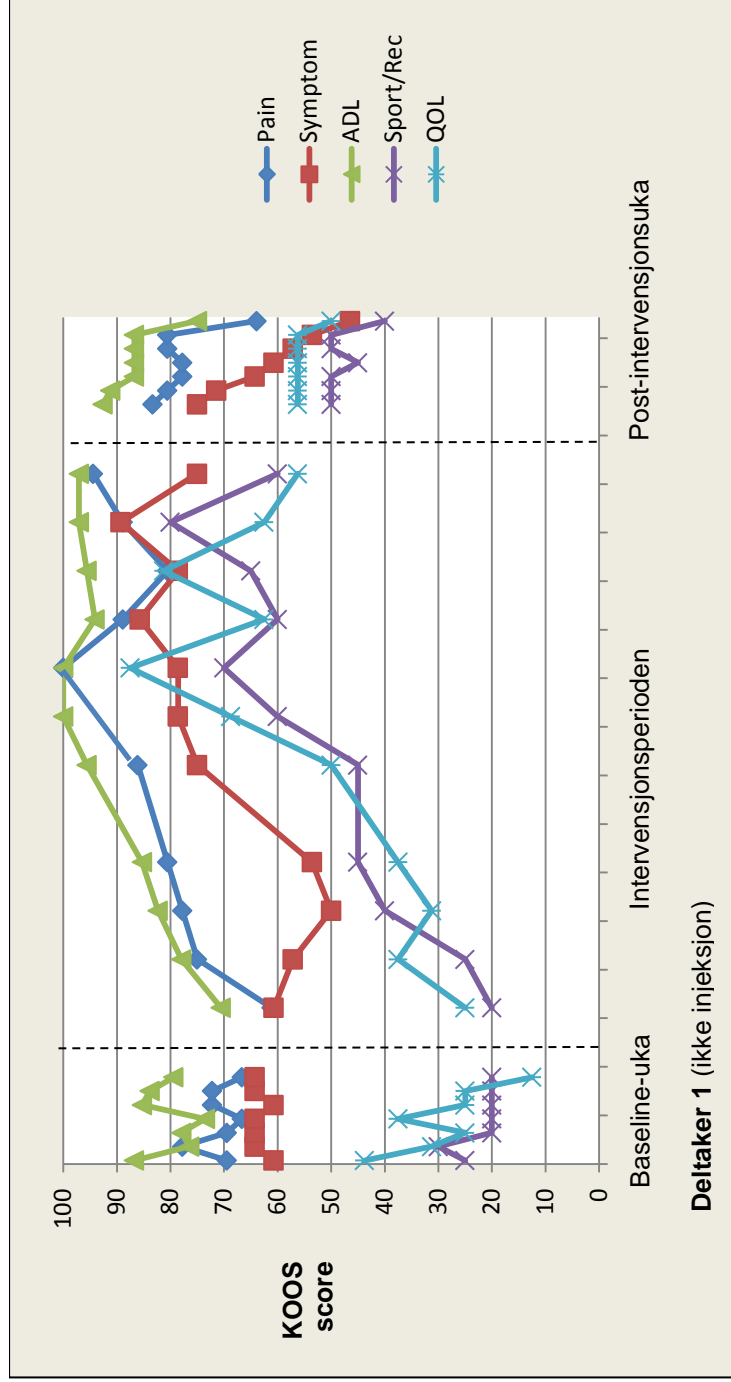
Summasjonslinjer for subskalaene (vedlegg 2) viser at trenden for utvikling i smerte og funksjon, generelt er mer positiv enn negativ. Alle deltakere, utenom deltaker 2 har summasjonslinjer for smerte som viser bedring. Alle deltakerne som hadde fått injeksjon med hyaluronsyre viste stigende summasjonslinjer for smerte. Vi ser at deltaker 3 og 11 viste tydelig positive trender for de fleste subskalaer. Deltaker 8 og 9 scoret generelt høyt, uten at det var de som hadde mest bedring.



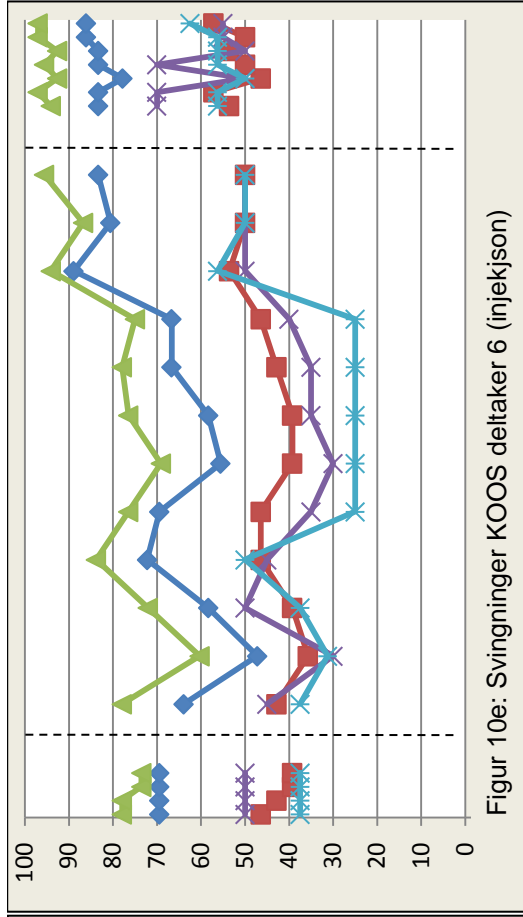
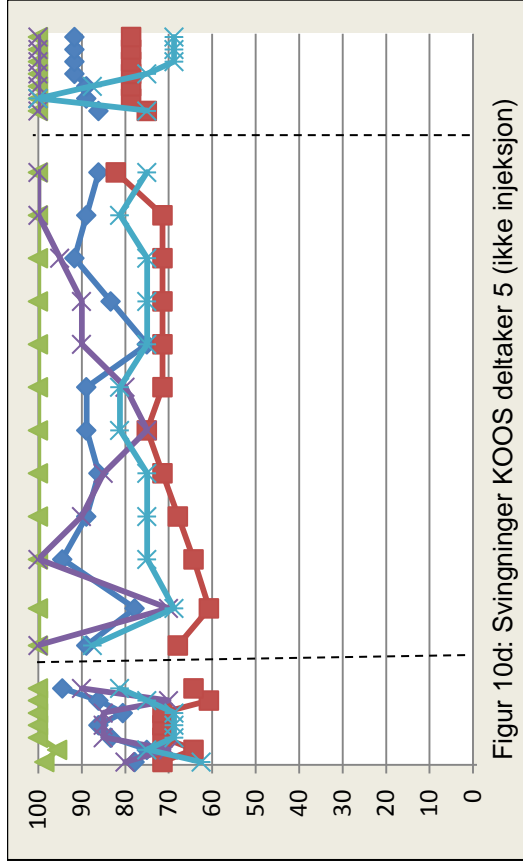
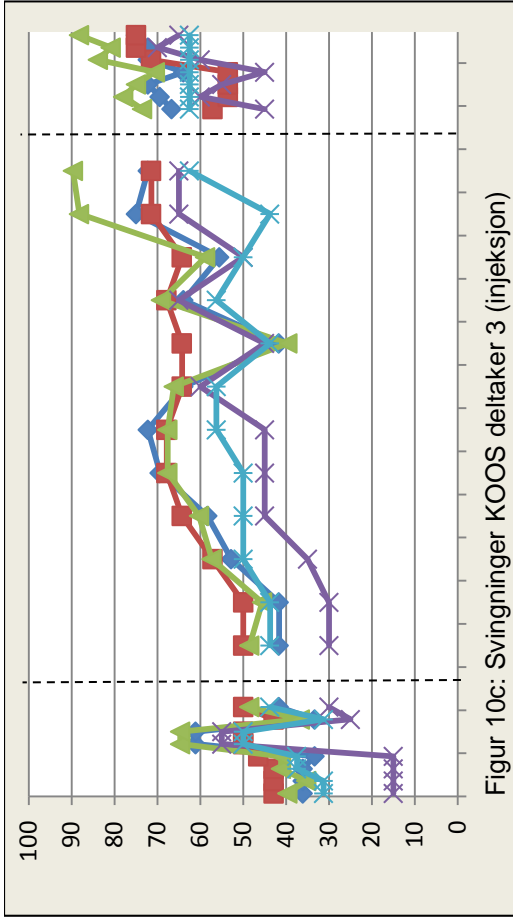
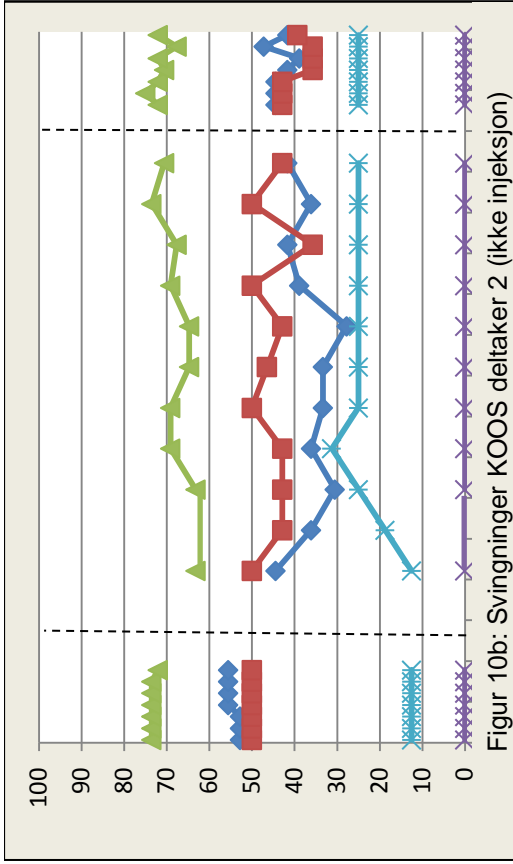
**Tabell 4:** Gjennomsnittlig KOOS score ved baseline og post intervensjon, vist ved gjennomsnittsverdier og standardavvik for de med (lysegrå kolonner) og uten injeksjon

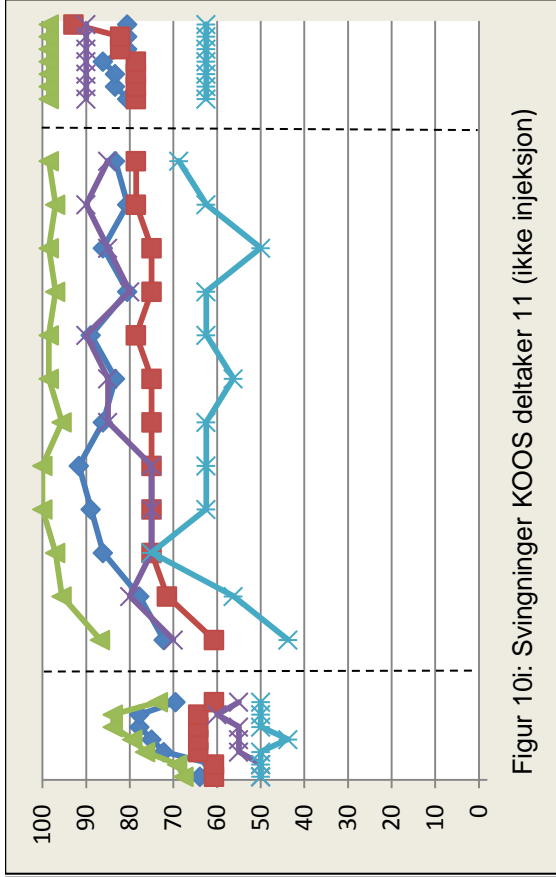
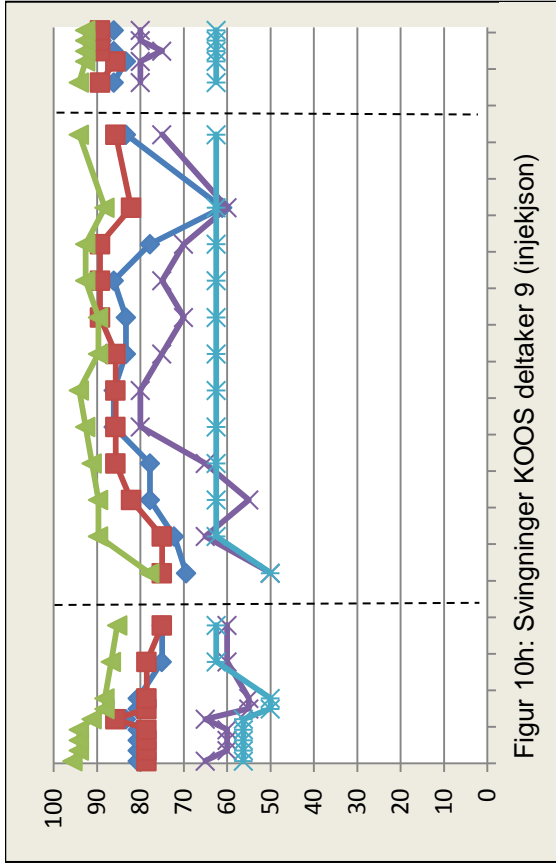
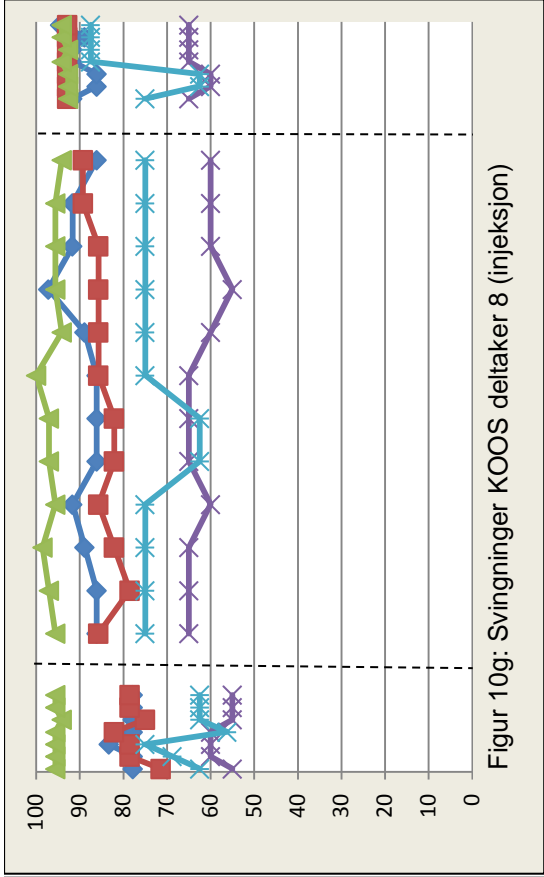
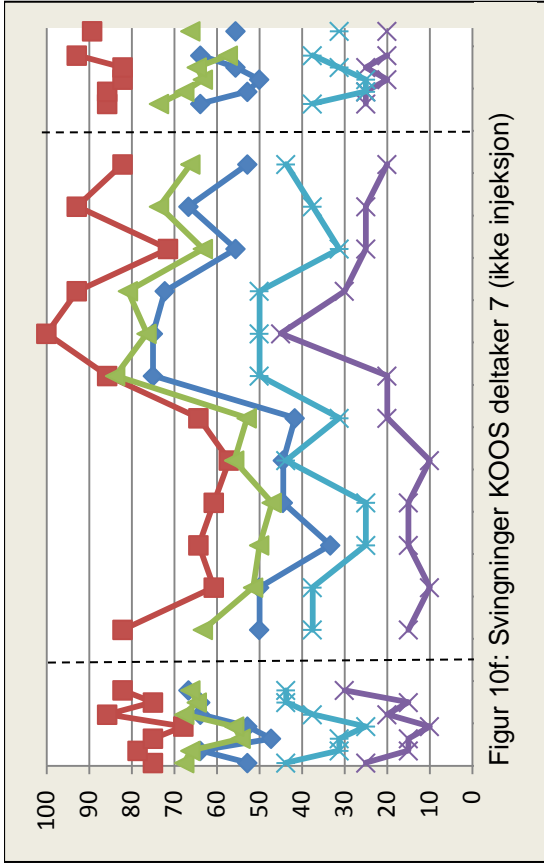
Deltaker ID	1	2	3	5	6	7	8	9	11
<b>Smerte pre</b>	71 (3,9)	55 (1,5)	42 (11,9)	83 (6,4)	69 (0)	59 (7,6)	79 (2,1)	80 (2,8)	71 (6,6)
<b>Smerte post</b>	78 (6,4)	43 (2,7)	70* (3,8)	90 (2,2)	83* (2,8)	57 (5,8)	90* (3,1)	86 (2,0)	82* (2,2)
<b>Symptomer pre</b>	63 (1,7)	50 (0)	46 (3,5)	68 (4,6)	42 (3,4)	77 (5,8)	78 (3,4)	79 (2,8)	63 (1,9)
<b>Symptomer post</b>	61 (1,0)	39 (3,6)	63* (10,5)	78* (1,3)	53* (4,0)	86 (4,2)	93 (0)	89* (1,6)	82* (5,2)
<b>ADL pre</b>	80 (4,9)	74 (0,6)	47 (11,9)	99 (1,7)	76 (2,5)	63 (5,6)	95 (0,6)	91 (3,8)	76 (6,5)
<b>ADL post</b>	87 (5,7)	72 (2,2)	79* (6,2)	100 (0)	95*2,0)	65 (5,3)	93 (0,8)	93 (0,7)	99* (0)
<b>Sport &amp; fritid pre</b>	22 (3,9)	0 (0)	28 (17,5)	81 (7,9)	50 (0)	19 (6,9)	57 (2,7)	60 (3,5)	54 (3,5)
<b>Sport &amp; fritid post</b>	48* (3,9)	0 (0)	57* (9,5)	100* (0)	60* (9,6)	23 (2,7)	64 (2,4)	79* (2,2)	90* (0)
<b>Livskvalitet pre</b>	29 (10,1)	13 (0)	39 (8,0)	71 (6,1)	38 (0)	37 (7,6)	64 (5,9)	56 (4,4)	49 (2,4)
<b>Livskvalitet post</b>	55* (2,4)	25* (0)	63* (0)	78 (11,9)	56* (3,6)	31 (5,6)	79* (11,9)	63 (0)	63* (0)

KOOS = Knee Osteoarthritis Outcome Score, \* = klinisk relevant endring (10 poeng eller mer), ADL = dagliglivets aktiviteter. En KOOS-score på 0 indikerer ekstreme problemer, mens 100 indikerer ingen problemer



**Figur 10a:** Svingninger i KOOS score for deltaker 1. Pain = smerte, ADL=funksjon i hverdagen, Sport/rec = funksjon i sport og fritid. QOL = livskvalitet. Figuren viser 7 målinger for baselineuka (daglig), 12 målinger for intervensjonsperioden (ukentlig), og 7 målinger for post intervensjonsuka (daglig).





### **Beskrivelse av forløpet for hver enkelt deltaker**

*Se figur 10a-i – KOOS svingninger for hver enkelt deltaker, og vedlegg 1 – KOOS summasjonslinjer for hver enkelt deltaker*

Deltaker 1 (ikke injeksjon) oppnådde klinisk relevant endring fra baseline til post intervensjon for sport og fritid og livskvalitet. Deltakeren var på ferie i et varmere land mellom uke 5 og uke 11 i intervensjonsperioden. Da hun kom tilbake til Norge i desember, fikk hun økte smerter. I uke 8 falt hun på rulleski og landet på hode, rygg og albuer.

Deltaker 2 (ikke injeksjon) oppnådde klinisk relevant endring for livskvalitet. For smerte, symptomer, funksjon i hverdagen og sport og fritid gikk scorene generelt ned under intervensjonsperioden. I uke 4 og 5 brukte deltakeren NSAIDS og andre smertestillende medikamenter på grunn av andre plager. Hun var syk uke 6. Post intervensjonsuka var i juleferien.

Deltaker 3 (injeksjon) oppnådde klinisk relevant endring for alle KOOS subskalaer fra baseline til post intervensjon. Hun oppnådde bedring tidlig i intervensjonsperioden. Deltakeren var syk uke 4. Hun var på ferie uke 7, og gikk da mer på asfalt enn hun gjorde til vanlig.

Deltaker 5 (ikke injeksjon) oppnådde fra baseline til post intervensjon forbedring for alle subskalaer, og fikk klinisk relevant endring for symptomer og sport&fritid. Baselinescore for funksjon i hverdagen lå så høyt at det var umulig å oppnå mer enn 1 poeng bedring.

Deltaker 6 (injeksjon) oppnådde klinisk relevant endring for alle KOOS subskalaer. Størst endring hadde hun for funksjon i hverdagen og livskvalitet. Hun var syk uke 5. Deltakeren hadde en del plager med smerter i knehasene de første 6 treningsukene. Sykling trigget smertene, så hun tok kortere økter med sykling fra uke 7.

Deltaker 7 (ikke injeksjon) sine KOOS score sank de første ukene i intervensjonsperioden, og økte rundt uke 7/8. Han oppnådde ikke klinisk relevant endring for noen av subskalaene. Han var i et sydlig varmt land fra intervensjonsuke 6 til 9, og var syk i uke 10.

Deltaker 8 (injeksjon) fikk fra baseline til post intervensjon klinisk relevant endring for smerte og livskvalitet. Han var syk tredje og fjerde intervensjonsuke og brakk et ribben i

niende intervensjonsuke. Ribbensbruddet gjorde at han måtte redusere det fysiske aktivitetsnivået i overkant av to uker, og fikk ikke gjort øvelser i denne perioden.

Deltaker 9 (injeksjon) forbedret seg på alle subskalaer. Hun hadde en lang baselineperiode fordi hun ikke kom i gang med trening før etter tre uker, grunnet ferie. Ved oppstart av trening sank alle scorene hennes, for så å ta seg opp igjen etter et par uker. Fra baseline til post intervensjon oppnådde hun klinisk relevant endring for symptomer og for sport og fritid.

Deltaker 11 (ikke injeksjon) oppnådde klinisk relevant endring for alle subskalaer. Hun scoret høyest for funksjon i hverdagen. Den skalaen hun oppnådde mest bedring for var sport og fritid.

*Tabell 5: Sekundære utfallsmål for hver deltaker*

Deltaker ID	1	2	3	5	6	7	8	9	11
<b>GROC post</b>	5: Quite a bit better	1: A tiny bit better	6: A great deal better	5: Quite a bit better	5: Quite a bit better	2: A little bit better	3: Somewhat better	3: Somewhat better	7: A very great deal better
<b>Kneekstensjon PT pre (Nm)</b>	94	78	81	85	102	153	120	97	67
<b>Kneekstensjon PT post (Nm)</b>	103	81	90	111	107	162	129	97	86
<b>Knefleksjon PT pre (Nm)</b>	43	42	56	45	77	99	58	55	30
<b>Knefleksjon PT post (Nm)</b>	56	31	83	55	73	105	61	50	38
<b>Kneekstensjon TW pre (J)</b>	388	385	371	408	480	669	596	476	352
<b>Kneekstensjon TW post (J)</b>	465	384	475	513	529	677	559	488	449
<b>Knefleksjon TW pre (J)</b>	198	239	263	235	387	463	350	324	144
<b>Knefleksjon TW post (J)</b>	316	180	486	290	369	474	322	305	176
<b>6 min gangtest pre (m)</b>	609	638	552	555	595	740	480	644	570
<b>6 min gangtest post (m)</b>	652	656	640	625	637	700	545	632	633
<b>Sette og reise seg test pre (rep)</b>	17	13	10	15	15	22	14	14	18
<b>Sette og reise seg test post (rep)</b>	25	15	26	28	26	23	17	16	20

*Lysegrå kolonner=med injeksjon, GROC = Global Rating of Change, PT=peak torque, TW=total work, Nm=Newtonmeter, J=Joule, m=meter, rep=repetisjoner*

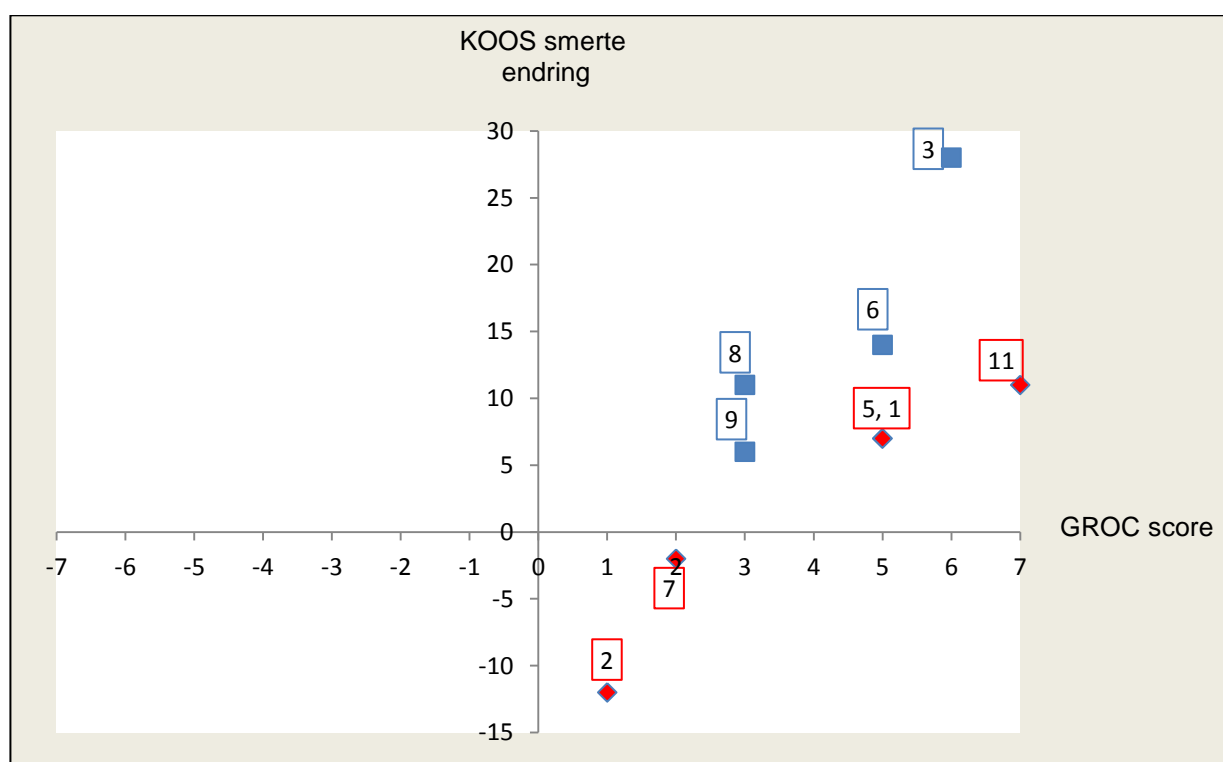
**Tabell 6:** Sekundære utfallsmål vist ved gjennomsnitt og standardavvik for de med (lysegrå kolonner) og uten injeksjon

Utfallsmål	Injeksjon		Ikke injeksjon	
	Pre	Post	Pre	Post
Sette og reise seg test pre	13,3 (2,2)	21,3 (5,5)	17,0 (3,4)	22,2 (5,0)
6 min gangtest pre	567,7 (69,4)	613,6 (45,8)	622,6 (73,3)	653,3 (29,1)
Kneekstensjon PT pre (Nm)	100,0 (16,2)	105,9 (16,8)	95,4 (33,6)	108,4 (32,2)
Knefleksjon PT pre (Nm)	61,5 (10,6)	66,8 (14,0)	51,8 (27,1)	57,1 (29,0)
Kneekstensjon TW pre (J)	480,0 (92,0)	512,7 (38,5)	440,0 (129,2)	497,5 (110,7)
Knefleksjon TW pre (J)	331,0 (52,3)	370,4 (81,4)	255,7 (122,1)	287,2 (121,9)

*PT = peak torque, Nm =Newtonmeter, TW=total work, J = joule*

### 3.3.2 Global Rating of Change

Alle deltakerne svarte at de var bedre på Global Rating of Change (GROC) skalaen, med en median på 5 – «quite a bit better».



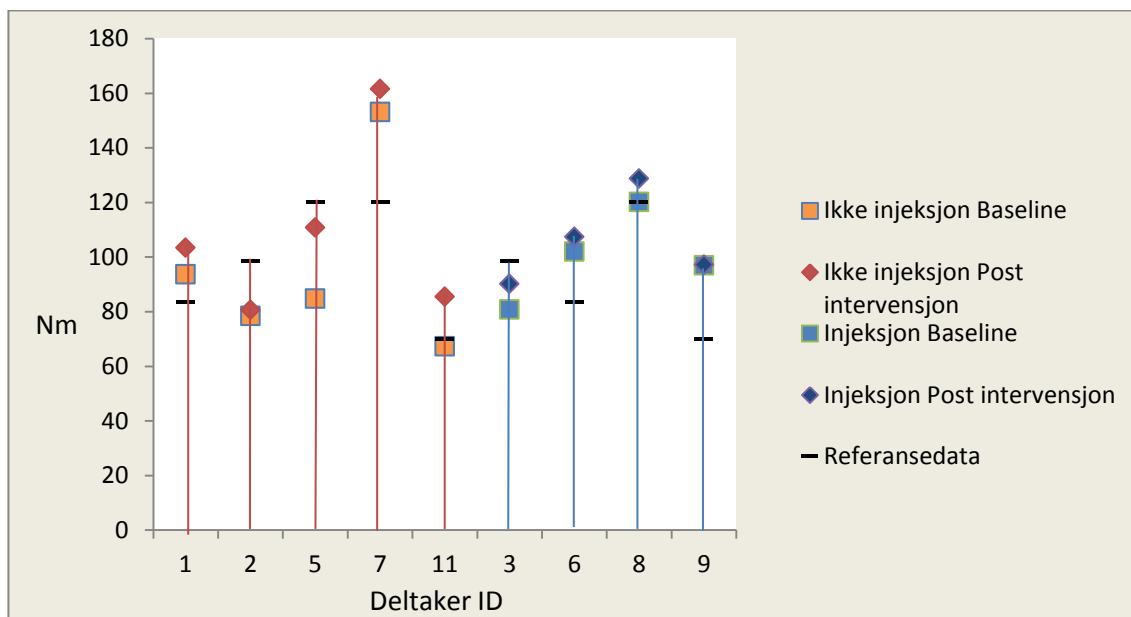
**Figur 11:** Endringer i KOOS smerte og GROC. ◆ = deltakere som ikke fikk injeksjon. ■ =deltakere som fikk injeksjon. Endringer i KOOS smerte på y-aksen, og GROC score på x-aksen.



### 3.3.3 Funksjonelle tester

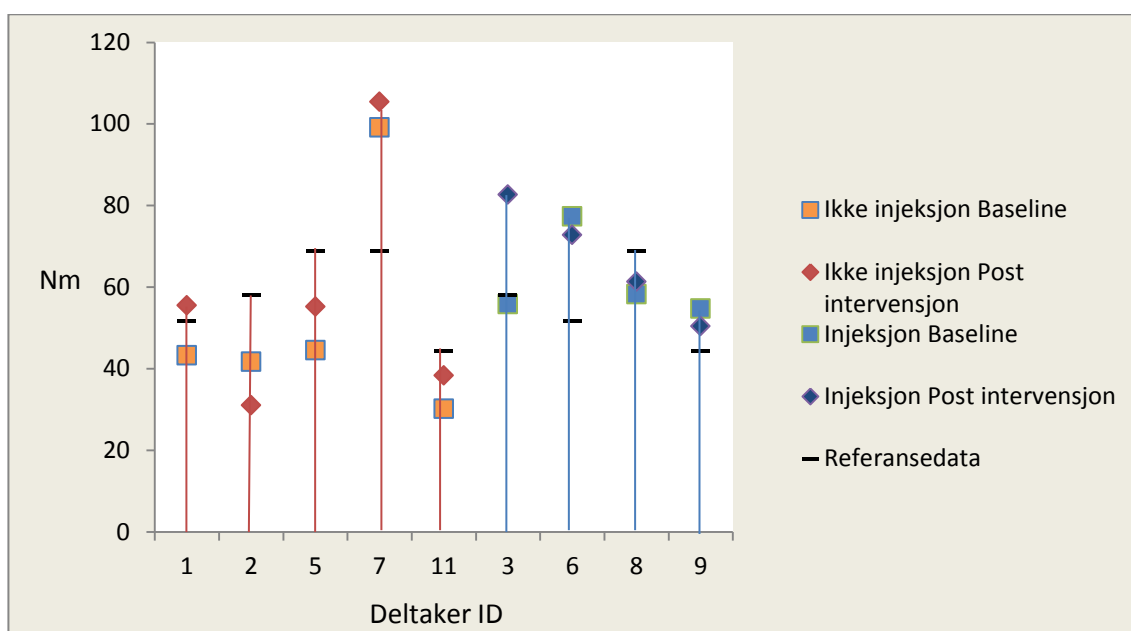
#### *Isokinetiske styrkemålinger*

De fleste av deltakerne forbedret styrken i lårmuskulaturen i løpet av studien. Det var flere som økte styrke i kneekstensjon enn i knefleksjon. Alle deltakerne forbedret sin peak torque i kneekstensjon fra baseline til post intervensjon. Forbedringene var på mellom 0,3 og 30,8%, med et gjennomsnitt på 11,2%. Seks av ni deltakere forbedret styrken i knefleksjon målt ved peak torque. Endringene lå mellom -25,7% nedgang til økning på 48,2%. Gjennomsnittet lå på 11,0% økning. De som ikke fikk injeksjon forbedret seg med et gjennomsnitt på henholdsvis 15,3 ( $\pm 12,8$ )% for kneekstensjon og 11,8 ( $\pm 22,9$ )% for knefleksjon. De som fikk injeksjon forbedret seg med et gjennomsnitt på 8,0 ( $\pm 4,6$ )% for kneekstensjon og 10,0 ( $\pm 26,1$ )% for knefleksjon.



**Figur 12:** Endringer i isokinetisk styrke ved kneekstensjon, vist ved peak torque

- = Referansedata for friske aldersmatchede kontrollere (Danneskiold-Samsøe et al., 2009)



**Figur 13:** Endringer i isokinetisk styrke ved knefleksjon, vist ved peak torque

- = Referansedata for friske aldersmatchede kontrollere (Danneskiold-Samsøe et al., 2009)

**Tabell 7:** Prosentvis styrkeendring, både for peak torque og total work for de med injeksjon (lysegrå kolonner) og de uten

Deltaker ID	1	2	3	5	6	7	8	9	11
<b>Kneekstensjon peak torque (Nm)</b>	10,4	2,9	11,5	30,8	5,3	5,5	7,1	0,3	27,0
<b>Kneekstensjon total work (J)</b>	19,9	-0,4	28,0	25,7	10,3	1,3	-6,2	2,6	27,6
<b>Knefleksjon peak torque (Nm)</b>	28,2	-25,7	48,2	24,0	-5,6	5,5	5,2	-7,9	26,8
<b>Knefleksjon total work (J)</b>	59,3	-24,4	84,9	23,4	-4,7	2,3	-8,1	-5,8	22,7

PT = peak torque, Nm=newtonmeter, J=joule

Deltaker nr 2 hadde smerter under både reise og sette seg test og isokinetisk styrke post intervensjon, både i fleksjon og ekstensjon, og uttalte at hun ikke klarte å ta i maksimalt under testen.

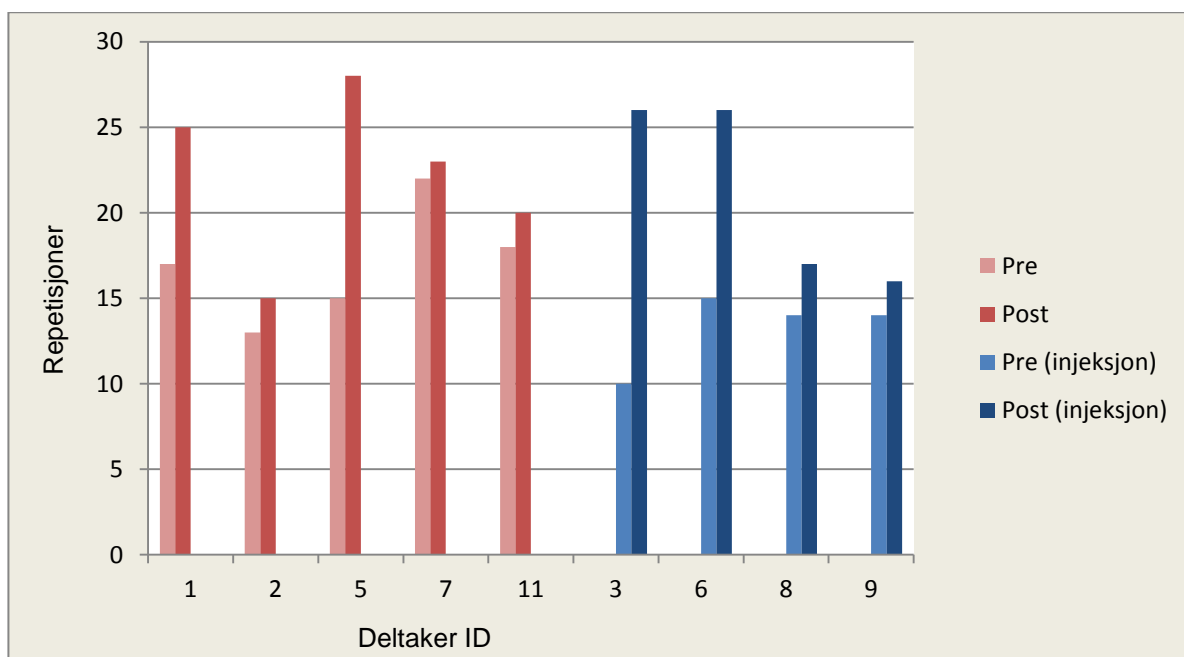
### Seks minutters gangtest

For seks minutters gangtest, forbedret 7 av 9 deltakere seg. Endringene varierte mellom 40 meter kortere enn ved baseline og 70 meter bedre enn ved baseline. Gjennomsnittlig ganglengde ved baseline var 598,2 ( $\pm 73,0$ ) meter og ved posttest var det 635,6 ( $\pm 40,6$ )

meter (Tabell 5). Gjennomsnittlig endring var 30,7 ( $\pm 44,4$ ) meter for de som ikke fikk injeksjon og 45,9 ( $\pm 42,8$ ) meter for de som fikk injeksjon.

### **Reise og sette seg test**

Alle deltakerne forbedret seg på reise og sette seg test. Forbedringen varierte mellom én til 16 oppreisninger. Gjennomsnittlig økning var 6,4 oppreisninger (tabell 6). Gjennomsnittlig økning for gruppen som ikke fikk injeksjon var 5,2 ( $\pm 5,2$ ) oppreisninger og 8,0 ( $\pm 5,7$ ) for de som fikk injeksjon.



**Figur 14:** Endringer i reise og sette seg test for de med injeksjon (blå) og de uten (rød)

#### **3.3.4 Uheldige hendelser**

Det var ingen av deltakerne som opplevde å ikke kunne gjennomføre treningen på grunn av knesmerter/problemer. Deltaker 9 opplevde at kneet ble noe hovent og ømt etter injeksjonen. Dette varte i et par dager. De tre andre som fikk injeksjon hadde ingen bivirkninger. Noen av deltakerne opplevde økte smerter i affisert kne i begynnelsen av treningsperioden, men de kunne likevel gjennomføre trening både på NIMI og hjemme. Deltaker 2 og 9 brukte en del betennelsesdempende medisiner i løpet av treningsperioden, grunnet smerter. Deltaker 1 og 8 ramlet og slo seg kraftig, begge i uke 8 av intervensjonsperioden, og måtte av den grunn stå over et par økter hver.

## 4. Diskusjon

Hensikten med studien var å undersøke hvordan smerte og funksjon endret seg hos personer med mild til moderat artrose i løpet av et 12 ukers tilpasset treningsprogram, både alene og i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon. Videre var hensikten å vurdere variasjoner i smerte- og funksjonsnivå i en periode før og i en periode etter det fullførte treningsprogrammet (alene eller i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon).

Ni deltakere gjennomførte studien, hvorav fire fikk hyaluronsyreinjeksjon. Åtte av ni deltakere fikk klinisk relevant endring (10 poeng eller mer) for minst én KOOS subskala. Sju hadde i forbedring for minst én annen subskala. Tre av de fire deltakerne som hadde fått injeksjon fikk klinisk relevant endring i smerte mens kun én av de andre deltakerne fikk det. De deltakerne som fikk injeksjon viste en større bedring i smerte enn de som ikke fikk injeksjon. Det var store svingninger i KOOS score både ved baseline, under intervensjonsperioden og post intervensjon. Sju av ni deltakere varierte med over 10 poeng innad i én subskala i baselineperioden. Alle deltakere forbedret isokinetisk styrke i kneekstensjon, og seks forbedret seg i knefleksjon. De som ikke fikk injeksjon forbedret seg med et gjennomsnitt på henholdsvis 15,3 ( $\pm 12,8$ )% for kneekstensjon målt ved peak torque og 11,8 ( $\pm 22,9$ )% for knefleksjon. De som fikk injeksjon forbedret seg med et gjennomsnitt på 8,0 ( $\pm 4,6$ )% for kneekstensjon og 10,0 ( $\pm 26,1$ )% for knefleksjon. Alle deltakerne forbedret seg på reise og sette seg test. Gjennomsnittlig økning var 6,4 oppreisninger, henholdsvis 5,2 ( $\pm 5,2$ ) oppreisninger for gruppen som ikke fikk injeksjon og 8,0 ( $\pm 5,7$ ) for de som fikk injeksjon. For seks minutters gangtest, forbedret 7 av 9 deltakere seg. Gjennomsnittlig ganglengde ved baseline var 598,2 meter og ved posttest var det 635,6 meter. Endringene varierte mellom 40 meter kortere enn baseline og 70 meter bedre enn baseline. Endringene var henholdsvis 30,7 ( $\pm 44,4$ ) meter for de som ikke fikk injeksjon og 45,9 ( $\pm 42,8$ ) meter for de som fikk injeksjon.

### 4.1 Resultater

Artrose er en sykdom med svingende forløp (Flugsrud et al., 2010). Ved å fylle ut flere KOOS-skjemaer prøvde man å kontrollere så godt som mulig for tilfeldig variasjon i baselineuka, og post intervensjonsuka. De funksjonelle testene ble gjort kun én gang ved baseline og én gang post intervensjon. Resultatene fra både KOOS og de funksjonelle testene kan være utsatt for biologisk variasjon. Med dette menes det at det

kan spille en rolle om deltakeren har en god eller dårlig dag, eller befinner seg i en god eller dårlig periode. Testresultatet for hver deltaker var ikke nødvendigvis representativt for hans/hennes gjennomsnittlige score.

#### **4.2.1 Endringer i Knee Osteoarthritis Outcome Score**

Svingninger fra dag til dag under baseline og post intervensjonsperioden, samt fra uke til uke gjennom intervensjonsperioden (som vist i figur 10) illustrerer at KOOS-målinger kan svinge mye innad for hver subskala, selv når de er gjort daglig. I baselineuka varierte for eksempel deltaker 6 med 0 poeng for smerte, altså ingen variasjon, og 15 poeng for sport og fritid. Deltaker 3 varierte med 40 poeng for sport og fritid og 7 poeng for symptomer. Det var også store forskjeller i variasjon post intervensjon. I løpet av baselineuka hadde syv av ni deltakere en variasjon på over 10 poeng innad i én subskala. Post intervensjonsuka var det også syv deltakere som har en variasjon på over 10 poeng. Det betyr at allerede ved baseline hadde 7 av 9 deltakere hatt det vi regner som klinisk relevant endring for minst én subskala. Figur 10a-i viser at smerte- og funksjonsnivået kan svinge mye gjennom en periode på 14 uker, noe som er i tråd med kunnskapen om artrose og fluktuerende smerte. Gjennom intervensjonsperioden svingte subskalaene naturlig nok enda mer enn for baseline- og postintervensjonsuka. For noen av deltakerne fulgte de ulike subskalaene omtrent samme svingninger (se deltaker 7, figur 10f), mens hos andre var det vanskelig å finne noe klart mønster (se deltaker 5, figur 10d). Vi vet ikke klart hva som forårsaker smertene hos pasienter med artrose, da det er mange strukturer som kan være årsak til smerten, i tillegg til psykiske faktorer (Felson, 2006)(Dieppe & Lohmander, 2005). Hevelse og inflammasjon er en del av sykdomsbildet ved artrose. Økning i inflammasjon og/eller hevelse vil kunne gi økning i smerte og funksjon. Hevelsene blir gjerne forverret dersom inflammasjonen øker, men det kan også være konstant hevelse i leddet (Bijlsma et al., 2011). Dersom noen av deltakerne fikk økt hevelse og/eller smerte etter trening, det kanskje forklare en del av svingningene. Trening kan for noen gi økte smerter rett etterpå, men smerten er stort sett borte til dagen etter (Focht et al., 2002). Temperaturer kan påvirke smerte ved artrose. Deltakerne ble inkludert fra september til januar (Strusberg, Mendelberg, Serra, & Strusberg, 2002), og det kan tenkes at noen hadde mindre smerter når det var varmere i luften. Dette gjaldt spesielt deltaker 1 og 7, som dro til varmere land i løpet av intervensjonsperioden.

I studien av Stitik et al (se tabell 1) var utvalget delt i tre grupper, der alle gruppene fikk injeksjon, og én gruppe gjorde hjemmeøvelser tillegg. Treningen bestod av to hjemmeøvelser annen hver dag, dette var quadriceps settinger og «wall slides». Øvelsene ble gjort i 3-5 serier à 8-12 repetisjoner, men det er ikke oppgitt i hvor mange uker. Gruppen som kombinerte hyaluronsyreinjeksjoner og hjemmeøvelser fikk statistisk signifikant ( $p \leq 0,1$ ) mer smertelette i starten av intervensjonen, sammenlignet med gruppene som kun fikk injeksjoner. Dette var målt ved VAS og WOMAC. Gruppen viste en tendens til lengre varighet av smerteletten, sammenlignet med gruppene som kun fikk injeksjoner (Stitik et al., 2007). I studien av Huang et al (se tabell 1) var det også lagt opp til trening for alle gruppene, bortsett fra en kontrollgruppe som kun gjorde oppvarming. Treningen som ble gjort for intervensjonsgruppene var isokinetiske øvelser for forside og bakside lår tre ganger i uka i åtte uker. Doseringen økte gradvis de fem første øktene, og fra økt 6 ble det utført 6x5 repetisjoner á 60-80% av peak torque. En av treningsgruppene fikk injeksjoner med hyaluronsyre. Av de fire gruppene, fikk gruppa som kombinerte trening og injeksjon mest bedring i smerte målt ved VAS, både etter 8 uker og ved oppfølging etter 1 år. Denne gruppen viste også størst bedring i selvrapportert funksjon på de samme tidspunktene, målt ved Lequesne index (indexen måler selvrapportert smerte, gangfunksjon og funksjon i hverdagen) (Huang et al., 2005). En studie av Bayramoglu et al (se tabell 1) delte inn i tre grupper der alle trente styrke tre ganger i uka. Treningen startet med isometriske øvelser, og gikk deretter over til progressive styrkeøvelser etter De Lorme's teknikk. Deltakerne fikk veiledet trening de tre første ukene, og behandlingen ble deretter avsluttet. Deltakerne ble oppfordret til å fortsette å trene hjemme. To av gruppene fikk injeksjoner med hyaluronsyre i tillegg. Studien fant at selvrapportert funksjon målt ved Lequesne index var bedre for gruppene som kombinerte trening og injeksjoner, enn for gruppa som kun trente. Målingene ble gjort etter 3 uker og etter 3 måneder (Bayramoglu et al., 2003). En studie av Karatosun et al delte kneartrosepasienter med moderat artrose inn i to grupper. Den ene gruppen gjorde hjemmeøvelser i 6 uker, mens den andre fikk hyaluronsyre-injeksjoner. Øvelsesgruppen hadde signifikant mindre smerte ved overførbare aktiviteter («transfer-activity») i de første ukene av intervensjonen ( $p=0,042$ ,  $0,000$ ,  $0,010$  og  $0,024$  ved henholdsvis uke 1, 2, 3 og 6). Øvelsesgruppen hadde også signifikant mindre smerte ved aktivitet målt ved 6 uker og 3 måneder ( $p=0,039$  og  $0,001$ ). Gruppene var ikke signifikant forskjellige etter seks måneder. Begge gruppene hadde statistisk signifikante ( $p < 0,01$ ) forbedringer fra baseline både for smerte og selvrapportert funksjon

(Karatosun, Unver, Gocen, Sen, & Gunal, 2006). Treningsintervensjonene i de nevnte studiene varierer i hvordan de er lagt opp og er generelt mangelfullt beskrevet og dermed vanskelig å sammenligne med intervensjonen i denne studien. I de tre studiene som kombinerer injeksjoner og trening, hadde deltakerne i både studien av Stitik et al og Huang et al likhetstrekk med utvalget i vår studie. I studien av Stitik hadde deltakerne grad 2-3 artrose og fylte ACR-kriteriene. I studien av Huang har deltakerne grad 2 artrose. Aldersgruppene hadde et gjennomsnitt på begynnelsen av 60-åra. Vi ser at et par av deltakerne som fikk injeksjon i vår studie får smertelette kort tid etter injeksjonen, slik som i studien av Stitik et al, og til en viss grad også i studien av Huang et al. Deltaker 8 fikk injeksjon, og fikk en stigende positiv trend når det gjelder smerteutvikling fra uke 1-8. Deltaker 3 hadde en stigende bedring av smerte mellom uke 3-9 (se figur 10a-i, svingninger i KOOS for hver deltaker). Resultatene fra både de refererte studiene og vår studie viste at både smerte og selvrapportert funksjon kan bedres ved trening alene, og det er en tendens til at det kan bedres ytterligere kombinert med injeksjoner med hyaluronsyre. Tre av de fire deltakerne i vår studie som hadde fått injeksjon med hyaluronsyre fikk klinisk relevant endring i smerte, mens kun én av de andre deltakerne fikk det. Litteratur på hyaluronsyre for kneartrose finner at smerte er det utfallsmålet der hyaluronsyre har størst effekt (Bellamy et al., 2006b). Det at hyaluronsyren kan funger trykkavlastende og smørende, i tillegg til å påvirke betennesceller og nociseptorer (Tamoto et al., 1993; Pozo et al., 1997; Balazs & Denlinger, 1993), kan tenkes å gjøre en treningsintervensjon mindre utfordrende for artrosepasienter som ikke er vant til å trene regelmessig styrke.

Deltakere med dårlig KOOS baselinescore har en tendens til å få større bedring av hyaluronsyre-injeksjon enn de som er godt fungerende ved baseline (Briem, Axe, & Snyder-Mackler, 2009). Av de fire som fikk injeksjon scoret deltaker 3 og 6 lavest ved baseline. Fra baseline til post intervensjon scoret deltaker 3 henholdsvis 42/70 (baseline/post intervensjon) på smerte og 46/63 på symptomer, og deltaker 6 scoret 69/83 på smerte og 42/53 på symptomer. De fikk større bedring enn deltaker 8 og 9, som scoret høyere ved baseline. Deltaker 8 scoret henholdsvis 79/90 på smerte og 78/93 på symptomer, og deltaker 9 scoret 80/86 på smerte og 79/89 på symptomer.

En metaanalyse av Wang et al fant at personer over 65 år kan se ut til å ha mindre effekt av behandling med hyaluronsyre, enn de som er yngre enn 65 år (Wang et al., 2004). Nå

var det bare én av deltakerne som fikk injeksjon som var under 65 år (deltaker 3). Hun fikk klinisk relevant endring for alle subskalaer.

Hos personer med kneartrose som har mottatt fysioterapi viser KOOS gjerne større forandring i smerte, symptomer og funksjon i hverdagen, enn det gjør i sport/fritid og livskvalitet (Collins et al., 2011). I denne studien var funksjon i hverdagen den subskalaen der færrest oppnådde klinisk relevant endring, og kun tre deltakere hadde endring over 10 poeng. Dette kan ha å gjøre med at mange scoret høyt ved baseline. Noe som kan også tyde på at subskalaen for funksjon i hverdagen var lite sensitiv til endringer for deltakere som allerede scorer høyt. Alle deltakerne fikk bedring i sport og fritid, og seks deltakere bedret seg med over 10 poeng, altså klinisk relevant endring. Åtte av ni deltakere fikk bedring i livskvalitet, og her bedret også seks stykker seg med klinisk relevant endring. Dette kan ha å gjøre med at fysioterapi i denne studien er samtale og råd samtidig med oppfølgingen i treningsgruppene, og at det kan virke inn på livskvaliteten. Fysioterapi kan inneholde så mangt, det kan derfor være vanskelig å generalisere studier på fysioterapi. En metaanalyse fra 2006 finner at psykisk velbefinnende ikke forbedres gjennom treningsintervensjon alene, men at det kan forbedres gjennom undervisning og læring av mestringsstrategier (Devos-Comby, Cronan, & Roesch, 2006), noe deltakerne har fått jevnlig gjennom kontakt med fysioterapeut.

Sammenlignet med referansedata for personer i samme alder uten kneplager, scoret fem av deltakerne (deltaker 2, 3, 6, 7 og 11) ved baseline lavere enn referansedata på alle KOOS subskalaer. Post intervensjon scoret alle deltakere bortsett fra deltaker 2 og 7 høyere enn referansedata på én eller flere subskalaer. Mange lå over gjennomsnittet for funksjon i hverdagen både baseline og post intervensjon. Mange «tok igjen» referansedataene for smertescore post intervensjon. Kun én person (deltaker 8) lå over referansedataene for livskvalitet post intervensjon (Paradowski, Bergman, Sundén-Lundius, Lohmander, & Roos, 2006). Dette sier noe om at de fleste fikk bedring i smerte og funksjon i løpet av studien, men at hovedparten av deltakerne fortsatt opplevde at de ble hindret av kneet sitt post intervensjon.

Mål på klinisk relevant endring (minimal important change) er foreløpig ikke formelt fastsatt for KOOS. Data fra rehabilitering etter fremre korsbåndsskade, kan tyde på at en endring på 8-10 poeng kan settes som en klinisk relevant endring. WOMAC indeks er



en del av KOOS skalaen, og har klinisk relevant endring på rundt 10 poeng for alle subskalaer. Man kan overføre verdiene for kliniske relevant endring i WOMAC til KOOS (Ehrich et al., 2000), og man kan dermed regne derfor 10 poeng som cut-off for klinisk relevant endring i KOOS (Roos & Lohmander, 2003). Dette er det målet som er vanligst å bruke i studier som bruker KOOS, og det er også derfor jeg har dette som mål på klinisk relevant endring i denne studien. Det har blitt gjort forsøk på å regne ut «minimal detectable change» (MDC) for KOOS. I en validitets- og reliabilitetsstudie av den franske utgaven av KOOS, regnes dette for KOOS, basert på KOOS-data for 67 personer med kneartrose. De fylte ut KOOS-skjema med to ukers mellomrom. Ut fra dette ble SEM (standard error of the mean) regnet ut. De fant at MDC var 13.4 for smerte, 15.5 for symptomer, 15.4 for funksjon i hverdagen, 19,6 for sport og fritid, og 21,1 for livskvalitet (Ornetti et al., 2008; Collins et al., 2011). Dersom denne studien hadde brukt MDC som mål på endring, ville det vært færre deltakere som fikk signifikant endring. For single subject design studier har man en metode basert på standardavvik som man kan bruke som mål på signifikant forandring. Det går ut på at dersom to punkter etter hverandre ligger minst to standardavvik over gjennomsnittet for baseline-målingene, regnes dette som signifikant endring fra baseline (Ottenbacher & York, 1984; Carter & Domholdt, 2011). I denne studien får vi omtrent de samme resultatene uavhengig av om vi velger metoden med 10 poeng eller 2SD som metode for å regne ut signifikante/relevante resultater.

#### **4.2.2 Global Rating of Change (GROC)**

Alle deltakerne rapporterte bedring fra før intervensjonen, alt fra «a tiny bit better» til «a very great deal better». Vi ser at de som fikk klinisk relevant for mange KOOS subskalaer, også rapporterte høy grad av generell bedring målt ved GROC. Av de som oppga mest bedring ved GROC (mest bedring var her regnet som 5, 6 og 7: «quite a bit better», «a great deal better» og «a very great deal better»), var blant annet deltaker 3, 6 og 11, som alle fikk klinisk relevant endring for alle KOOS subskalaer. Deltaker 5 og 1 svarte at de var «quite a bit better», selv om de ikke fikk klinisk relevant endring for mer enn to subskalaer hver. Deltaker 2 og 7, som rapporterte å ha økte smerter fra baseline til post intervensjon oppga at de var henholdsvis «a tiny bit better» og «a little bit better». Dette kan ha flere årsaker. I og med at selvrapportert bedring er svært subjektivt, kan alt fra følelsen av å bli ivaretatt, til mestringsfølelse ved å klare å gjennomføre treningsperioden ha spilt inn på hva den enkelte svarte. Det kan derfor

tenkes at spørsmålet dermed ikke bare gjenspeilte knefunksjon, selv om det var dette det ble spurt om, men også generelle biopsykososiale aspekter. Dette kan være grunnen til at de som ikke oppnådde forbedring for de andre utfallsmålene, likevel rapporterte bedring ved GROC. Mitt inntrykk er at flere av deltakerne var positivt overrasket over hvor godt knærne deres hadde klart seg gjennom 12 uker med trening, og dermed stolte mer på at de kunne utfordre kneet i uten å være redde for at det skulle bli mye verre.

Det er utfordrende å skulle sette et mål på klinisk relevant endring (minimal important change) for GROC, utover det at alt på den positive delen av skalaen kan kalles bedring. En økning på 0,5 i score kan være et mål på klinisk relevant endring, ifølge en studie gjort på lungepasienter (Jaeschke, Singer, & Guyatt, 1989), men det er ingen god referansegruppe. Uansett hvilken av disse to metodene man bruker, fant vi at alle deltakerne hadde positiv endring. Når man ser på figur 11, der endringer i KOOS smerte fremstilles sammen med GROC ser vi at de med mest bedring i smerte scoret høyere på GROC enn de med nedgang eller lite bedring i smerte. Det kan se ut til at deltakerne hadde lettere for å oppnå klinisk relevant endring for GROC enn for KOOS. 8 av 9 deltakere oppnådde klinisk relevant endring for minst KOOS én subskala, mens alle hadde klinisk relevant endring for GROC. Dette kan tyde på at vi kanskje burde ha valgt en lavere cut-off for minste klinisk relevante endring for KOOS. Hvis vi skulle satt cutoff ved GROC score 5 «quite a bit better» eller bedre ville det tilsvare klinisk relevant endring i KOOS smerte på 7 poeng (se figur 11).

### **4.2.3 Funksjonelle tester**

#### ***Endringer i isokinetiske styrkemålinger***

Alle deltakerne forbedret styrke i kneekstensjon, og seks forbedret styrke i knefleksjon. De som ikke fikk injeksjon fikk gjennomsnittlig litt mer økning i styrke enn de som fikk injeksjon, henholdsvis 15,3 ( $\pm 12,8$ ) Nm og 8,0 ( $\pm 4,6$ ) Nm for kneekstensjon målt ved peak torque.

Den tidligere refererte studien av Huang et al (tabell 1) kombinerte trening og hyaluronsyre, og brukte isokinetisk styrke som et av utfallsmålene. Studien fant at alle gruppene som utførte trening fikk signifikant økning i styrke ved 8 uker og 1 år ( $p < 0,05$ ). Av disse gruppene var det én gruppe som fikk både øvelser og injeksjon. Den gruppa fikk signifikant bedring i styrke ved 8 uker og 1 år, sammenlignet med kontrollgruppa og med de andre intervensjonsgruppene ( $p < 0,05$ ) (Huang et al., 2005). I

pilotstudien av Bayramoglu et al (tabell 1) fikk også alle de tre intervensjonsgruppene trening, og én av disse gruppene fikk i tillegg injeksjoner. Gruppene fikk ikke signifikant økning i styrke. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, men det var en tendens til at de to gruppene som fikk injeksjon fikk mer økning i styrke enn gruppa som kun gjorde trening (Bayramoglu et al., 2003).

Deltaker 5 og 11 hadde mye økning i styrke fra baseline til post intervensjon, og hadde gjennomført mye trening gjennom intervensjonsperioden. Disse to deltakerne var relativt svake ved baseline, med en peak torque for kneekstensjon på henholdsvis 85 og 67 Nm. Referansedata for friske aldersmatchede kontroller er for de to henholdsvis 120 og 70 Nm (Danneskiold-Samsøe et al., 2009). De økte peak torque i kneekstensjon med henholdsvis 31 og 27 prosent. Deltaker 7 og 9, som også var av de som gjennomførte mye trening, oppnådde derimot ikke like mye styrkeøkning. Disse to deltakerne var relativt sterke ved baseline, med en peak torque for kneekstensjon på 153 og 97 Nm ved baseline. Referansedata er henholdsvis 120 og 70 Nm. Deltaker 7 hadde en prosentvis økning for peak torque kneekstensjon på 5,5% og deltaker 9 oppnådde kun 0,3% økning. Når styrkeendringen ikke blir som forventet ut fra treningsmengde, kan det være på grunn av sentral eller refleks-mediert muskel-inhibering. Degenerasjon og redusert nevro-muskulær funksjon som resultat av artrosen kan gjøre at personer med artrose ikke klarer å aktivere musklene rundt kneet tilstrekkelig (Fitzgerald, Piva, Irrgang, Bouzubar, & Starz, 2004). Det kan tenkes at noen av deltakerne har forøket sentral sensitivisering. Dette krever ofte flere tiltak enn trening, og deltakerne trenger oppfølging av psykologiske aspekter ved smertene (Bradley et al., 2004). Deltaker 9 oppgir en smertedebut av kneplagene for 43 år siden, og det er sannsynlig at hun har forøket sensitivisering både i leddstrukturene som kan gi smerte og sentralt.

En annen grunn til at deltaker 7 og 9 ikke oppnådde like mye styrkeendring som deltaker 5 og 11 med omtrent like mye trening, kan være at de var sterke i utgangspunktet. Utrente personer oppnår ofte raskere økning i styrke enn personer som er bedre trent. Relativt utrente personer som begynner å trene styrke regelmessig med en intensitet på over 60% av 1RM, 2-3 ganger i uka, kan forventes å ha en økning på omtrent 1% av 1RM per treningsøkt i de øvelsene de utfører (Kraemer et al., 2002). I vår studie trente deltakerne i 12 uker. Friske personer ville forventes å ha en økning i 1RM med et gjennomsnitt på 30-40% på denne tiden (tilsvarende 24-36 økter). Dette gjelder uavhengig av alder og kjønn. Dette er kun et gjennomsnitt, og man må huske på

at resultatene kan variere mye fra person til person (Raastad et al., 2010). Når man ser på studier av styrketrening på personer med mild til moderat kneartrose, fant en studie av Jan et al at deltakerne fikk styrkeøkning på gjennomsnittlig 23,9% for gruppa som hadde trent med høy intensitet og 14,7% for de som hadde trent med lav intensitet. Deltakerne var noe i gjennomsnitt noe yngre enn i vår studie. Treningen bestod av veiledet styrketrening tre ganger i uka i 6 uker (Jan et al., 2008). I vår studie økte deltakerne peak torque i kneekstensjon med mellom 0,3% og 30,8%, med et gjennomsnitt på 11,2%. I knefleksjon hadde de en endring på mellom -25,7% og 48,2%, med et gjennomsnitt på 11,0%. De fleste hadde mindre økning i styrke enn forventet for friske personer, men så hadde jo heller ikke deltakerne friske knær. De fleste hadde også mindre økning enn personene med kneartrose i studien til Jan et al, selv om studien av Jan et al kun gikk over 6 uker.

Deltaker 3, 6, 8 og 11 oppnådde klinisk relevant endring i smerte. Deltaker 3 og 11 hadde mye økning i isokinetisk styrke, henholdsvis 11,5% og 27% for kneekstensjon målt ved peak torque og 48,2% og 26,8% for knefleksjon. Deltaker 6 og 8 hadde relativt liten eller ingen styrkeøkning, henholdsvis 5,3% og 7,1% for kneekstensjon målt ved peak torque, og -4,7% og -5,8% for knefleksjon. Økning i kraft kan som kjent gi smertelette (Fransen & McConnell, 2008). Trening av nevromuskulær funksjon kan også gi smertelette (SMD -0.71 [95% CI, -1.31 to -0.11] målt ved VAS skala) (Wang et al., 2012). Det at deltakerne har trent nevromuskulær kontroll, og dermed kan ha bedret posisjonering av truncus og underekstremitetene i forhold til hverandre, kan ha bedret belastningsforhold og bevegelseskvalitet (Bennell et al., 2011), og dermed resultert i smertereduksjon, uten at det nødvendigvis vises ved peak torque.

Det å være svak, ha lav KMI og lite depresjonssymptomer kan ifølge Knoop et al være en prediktor for å få god effekt av styrketrening. Uten at vi kan si noe om depresjon, er deltaker 2 og 5 de deltakerne som i størst grad passet denne beskrivelsen som Knoop kaller «nonobese and weak muscle phenotype» (Knoop et al., 2011). Deltaker 2 oppnådde lite forbedring for de funksjonelle testene, men dette kan være fordi hun ikke klarte å ta i ved post intervensjonstestene grunnet smerte. Deltaker 5 oppnådde derimot relativt mye økning. Blant annet øker han isokinetisk styrke i kneekstensjon med 30,8% og i knefleksjon økte han med 24,0%. Deltaker 2 og 5 var de deltakerne som var svakest målt ved isokinetisk styrketesting, sammenlignet med referansedata for friske kontroller (Danneskiold-Samsøe et al., 2009). Hos personer med kneartrose korrelerer redusert

styrke i quadriceps med selvrapportert funksjon (Hurley, Scott, Rees, & Newham, 1997). Selvrapportert funksjon gjennom funksjon i hverdagen vil da forventes å være mer nedsatt hos de svakeste deltakerne. Deltaker 2 scoret 74 poeng for funksjon i hverdagen ved baseline og 72 poeng post intervensjon, dette var rett under referansedata for friske kontroller, som ligger på 77,4 poeng (Paradowski et al., 2006). Deltaker 5 scoret opp mot maksimalt både baseline og post intervensjon, og hadde tydelig ikke store problemer med funksjon i hverdagen, på tross av at han ikke var så sterk. Deltaker 7 var en av de deltakerne som er sterkest i isokinetisk kneekstensjon sammenlignet med referansedata. Han scoret langt over referansedata for funksjon i hverdagen, både baseline og post intervensjon. Han scorer i gjennomsnitt 91 poeng ved baseline og 93 poeng post intervensjon. Referansedata ligger på 86,3. Deltaker 6 var også forholdsvis sterk i kneekstensjon. For funksjon i hverdagen scoret hun 76 poeng i gjennomsnitt ved baseline og 95 poeng post intervensjon. Referansedata ligger på 77,4 poeng. Vi ser at for noen av var det sammenhenge mellom quadricepsstyrke og grad av selvrapportert funksjon.

Sammenlignet med friske kontroller i samme aldersgruppe, scoret ved baseline 5 av 9 deltakere lavere enn de gjennomsnittlige referanseverdiene for peak torque ekstensjon. Deltaker 1, 6, 7 og 9 scoret høyere enn referansedata (Danneskiold-Samsøe et al., 2009). Post intervensjon scoret i tillegg deltaker 11 høyere enn referansedata på peak torque i ekstensjon. Hos kvinner kan vekt spille en rolle med hensyn til hvor sterke de er (Danneskiold-Samsøe et al., 2009). Da dette er en single subject design studie, der deltakerne er sine egne kontroller, er det ikke like viktig å justere for vekt. Det er heller ikke store variasjoner i KMI (fra 22,5-27,3). Referansedataene som ble brukt i tabellene i denne studien er oppgitt uten justering for vekt. Dersom vi kontrollerer for vekt, altså at vi deler peak torque på kroppsvekt (PT/kg), får vi omtrent de samme resultatene som når vi kun oppgir peak torque. Når vi ser på de prosentvise endringene i styrke for peak torque for hver deltaker, er det kun deltaker 6 og 7 som avvek mer enn 1%. Deltaker 6 hadde som ved ren peak torque en bedring i kneekstensjon på 5,3% og -5,6% for knefleksjon. Målt ved PT/kg hadde hun en endring på 7,8% for kneekstensjon og -3,6 for knefleksjon. Deltaker 7 hadde ved ren peak torque en endring på 5,5% for kneekstensjon. Målt ved PT/kg hadde han en endring på 7,0% for kneekstensjon (og omtrent samme verdier som ved ren peak torque for knefleksjon). Disse forskjellene gjør at gjennomsnittlig peak torque for de som fikk injeksjon lå på 8,0% ved ren peak torque og 6,6% for PT/kg.

Minimal Detectable Change (MDC) ble undersøkt i en studie på 20 personer med artrose i alderen 53,6±9 år. MDC ble satt til å være en endring på 33,9Nm i isokinetisk styrke ved kneekstensjon (Kean et al., 2010). Ingen av deltakerne oppnådde dette. MDC hos Kean et al kan være forskjellig fra vår studie. Deltakerne i studiet til Kean et al var en del yngre, og utvalget var større og varierte mer enn i vår studie. MDC på 33,9 Nm er dermed sannsynligvis et for høyt tall enn det vi ville brukt.

### ***Endringer i 6 minutters gangtest***

Sju av ni deltakere forbedret seg på seks minutters gangtest. Endringene varierte mellom 40 meter kortere enn baseline og 70 meter bedre enn baseline. Gjennomsnittlig endring var 30,7 (±44,4) meter for de som ikke fikk injeksjon og 45,9 (±42,8) meter for de som fikk injeksjon. Huang et al (tabell 1) fant at deltakerne som fikk både trening og injeksjon fikk signifikant endring i ganghastighet, målt ved gange på tredemølle en gitt distanse. Selv om forskjellene ikke var signifikante i forhold til de to andre gruppene som fikk trening, var det en tendens til at gruppa med trening og injeksjon fikk mest bedring (Huang et al., 2005).

Sammenlignet med friske aldersmatchede kontroller (Rikli & Jones, 1999), scoret tre av deltakerne (3, 5 og 8) lavere enn referansedata ved baseline, men post intervensjon scoret alle deltakerne høyere enn friske kontroller. For de deltakerne som allerede scoret høyt ved baseline, kan det være vanskelig å forbedre seg mye på testen (Bennell, Dobson, & Hinman, 2011). De fire deltakerne som ikke forbedret seg på gangtesten var deltaker 7 og 9. Deltaker 7 og 9 forbedret seg heller ikke på isokinetiske styrketester.

Hos personer med alvorlig kne- og/eller hofteartrose fant en studie en Minimal Detectable Change (MDC) på 90% konfidensnivå på 61,3 meter. Studien omfattet 150 personer med hofte- eller kneartrose, i aldersgruppen 63 ± 10 år (Kennedy et al., 2005). Aldersfordelingen var noenlunde lik som i vår studie, men graden av artrose var sannsynligvis mer alvorlig i studien til Kennedy et al, der deltakerne ventet på å få operert inn protese. Deltaker 3, 5, 8 og 11 i vår studie oppnådde mer enn 61,3 meter bedring. Dette var de samme deltakerne som fikk størst prosentvis økning i isokinetisk styrke. Deltaker 3, 5 og 11 hadde kliniske relevant endring i sport og fritid. 3 og 11 hadde i tillegg klinisk relevant endring for funksjon i hverdagen.

## ***Endringer i reise og sette seg test***

Alle deltakerne forbedret seg på reise og sette seg test. Forbedringen varierte mellom én til 16 oppreisninger. Gjennomsnittlig økning var 5,2 ( $\pm 5,2$ ) oppreisninger for gruppen som ikke fikk injeksjon og 8,0 ( $\pm 5,7$ ) for de som fikk injeksjon. Vi kan ikke se bort fra at det var en viss læringseffekt ved at deltakerne allerede hadde utført testen en gang ved baseline. Tre personer forbedret seg med mer enn 10 oppreisninger. Én av disse var deltaker 6. Hun hadde motstridende funn for de funksjonelle testene. Hun forbedret seg fra 15 til 26 oppreisninger i reise og sette seg test, og fra 595 til 637 meter i seks minutters gangtest. Hun hadde derimot lite økning i isokinetisk styrke i kneekstensjon (5,3% for kneekstensjon ved peak torque og -5,6% for knefleksjon %). Hun hadde klinisk relevant endring for alle KOOS subskalaer. Reise og sette seg test og 6 minutters gangtest er svært funksjonelle tester, da de inneholder bevegelser de fleste av oss gjør hver dag. Isokinetisk styrketest er derimot ikke like funksjonell. Dette kan vi tolke dithen at deltaker 6 har forbedret funksjonell styrke, selv om hun ikke hadde noe særlig bedring i kneekstensjon- og fleksjon isolert. Det er funnet moderate sammenheng mellom isokinetiske styrketester og funksjonelle tester (Petschnig, Baron, & Albrecht, 1998; English, Brannock, Chik, Eastwood, & Uhl, 2006). Deltaker 2 hadde som nevnt smerter under post intervensjonstestinga, og fikk ikke tatt i med full kraft.

Ved baseline scoret to av deltakerne (2 og 3) lavere enn referansedata for friske på samme alder (Rikli & Jones, 1999), men post intervensjon scoret alle høyere enn friske kontroller. Deltaker 1, 3, 5 og 6 var de som forbedret seg mest, med henholdsvis 8, 16, 13 og 11 oppreisninger. I likhet med isokinetisk styrketesting og seks minutters gangtest, gikk deltaker 1, 3, 5 (og 6 på gangtesten) igjen når det gjaldt bedring i funksjon. Av disse var det kun deltaker 3 (og 6) som hadde fått injeksjon. Deltaker 2 og 3 er noen år yngre enn det det er utarbeidet referansedata for, derfor ble de sammenlignet de med kvinner i gruppen 60-64 år, noe som gjorde at deres score lettere kom opp på nivå med referansedata.

## **4.2 *Metodiske betraktninger***

### **4.2.3 Design**

Valget av single subject design gjorde at jeg fikk evaluert variasjon i og utenfor intervensjonsperiodene. Studiet gjorde det også mulig å se på endringer fra baseline til post intervensjon.

Deltakerne hadde svært forskjellig utvikling, noe som gjorde det svært interessant å se dem hver for seg i stedet for som gruppe. En ulempe ved valg av single subject design er at man ikke kan si noe om gruppeeffekt, ei heller generalisere til personer med kneartrose generelt. I den grad man kan generalisere funnene fra denne studien, er det basert på replikasjon (Bobrovitz & Ottenbacher, 1998; Engel & Schutt, 2005). Det betyr at vi til en viss grad kan overføre resultatene til personer som sammenfaller med antropometriske data og baselinedata for den enkelte deltaker. Denne studien kan først og fremst være hypotesegenererende og kan være et bra design som en pilot og utgangspunkt for større studie, både for studier som vil se på svingninger i smerte og funksjon hos artrosepasienter, og for å undersøke kombinasjonen av trening og hyaluronsyreinjeksjon.

Placeboeffekten av injeksjoner i behandlingen av artrose kan være stor på selvrapporterte utfallsmål. Placeboeffekten er mindre ved en enkelt injeksjon enn ved flere injeksjoner (ES 0,34 vs 0,63 for smerte) (Zhang et al., 2008). I denne studien kunne vi valgt å gi placebo-injeksjon til de som ikke fikk injeksjon med hyaluronsyre. En oversiktsartikkel av Strand et al oppsummerte funn fra fem RCTer gjort på til sammen 1155 personer med kneartrose. Studiene så på hvorvidt injeksjoner med hyaluronsyre var bedre enn placeboinjeksjoner over en periode på minst 3 måneder. En sammenslått analyse viste en bedring i Lequesne index på 24% for personene som mottok injeksjon med hyaluronsyre, sammenlignet med en bedring på 17,7% for personene som mottok placebo-injeksjoner. Det var signifikant forskjell mellom gruppene ved et 95% konfidensintervall (Strand et al., 2006). En litteraturgjennomgang av Rutjes et al inkluderte 89 randomiserte studier, og fant ikke at injeksjon med hyaluronsyre ga signifikant forskjell sammenlignet med placebo ved 95% konfidensintervall (Rutjes et al., 2012). Vår studie skulle ligne mest mulig på klinisk praksis, og i klinisk praksis er det ingen pasienter som får placebo-injeksjon. Men for å kunne si noe om effekten av hyaluronsyreinjeksjonen burde det likevel vært gitt placeboinjeksjon.

Det hadde vært hensiktsmessig å kjøre et pilotprosjekt på én pasient før igangsetting av studien. Ved å få testet inklusjonsprosedyrer, funksjonell testing, treningsintervensjon, utfylling av skjemaer og bearbeiding av data, kunne vi justert protokollen i forhold til de utfordringene vi møtte. Dette kunne for eksempel vært bedre oppfølging i forhold til testing av 1RM. Deltaker 1 burde egentlig blitt brukt som pilot, da det allerede ved



inkludering var klart at hun ikke kom til å kunne følge opplegget optimalt på grunn av reising.

#### **4.2.1 Utvalg**

Deltakerne var noenlunde like med tanke på grad av artrose, alder, KMI og aktivitetsnivå. Artrose er hyppigere i aldersgruppene over 50 år, og vanligere hos kvinner enn menn. Alder og kjønn kan dermed være noenlunde representativt for den typiske kneartrosepasienten. KMI er derimot en del lavere enn for de fleste internasjonale studier av kneartrose (Knoop et al., 2011), men noe likere som for norske studier (Slatowsky-Christensen & Grotle, 2008). To av deltakerne (5 og 7) har moderat grad av artrose (KL skala grad 3). Resten av deltakerne har mild artrose (KL grad 2). Smerte og røntgenfunn korrelerer nødvendigvis ikke, og sammenhengen er svakere for mild form av artrose enn for moderat og sterk grad av artrose (Bedson & Croft, 2008). Det er likevel evidens for at ved mild form for artrose har man gjerne smerte i forbindelse med aktivitet, i motsetning til mer langtkommen artrose, der smertene er mer konstante (Hawker et al., 2008). Det er derfor naturlig at smertene svinger mer i dette studiet enn i studier som ser på personer som er hardere rammet. Seks av ni deltakere oppga tidligere kneskade, oppstått for alt fra 6-76 år siden. Tidligere skade er som kjent en risikofaktor for kneartrose (Felson, 2004). Det er mulig at flere enn seks deltakere hadde en tidligere skade uten at de husker det, for eksempel en liten meniskskade eller lignende.

Nylig har man begynt å se på om man kan dele inn artrosepasienter i forskjellige undergrupper/fenotyper, basert på kliniske og strukturelle egenskaper. Dette kan for eksempel være likhetstrekk ved sykdomsforløp, symptomer og underliggende mekanismer. Det er foreløpig ikke konsensus i forhold til inndeling av slike fenotyper, (Bijlsma et al., 2011; Knoop et al., 2011). Inndeling i fenotyper kan hjelpe til med å gi bedre forståelse for sykdommen, og å tilpasse behandlingen etter pasientens egenskaper. Knoop et al har, basert på data fra 842 personer med artrose, laget et forslag der de deler inn i fem undergrupper: «Minimal joint disease phenotype," "strong muscle phenotype," "nonobese and weak muscle phenotype," "obese and weak muscle phenotype," og "depressive phenotype". Inndelingen er basert på radiografiske funn, muskelstyrke, KMI og grad av depresjon (Knoop et al., 2011). Ifølge artikkelen av Knoop et al, er det blant annet mer sannsynlig at personer som tilhører fenotypen «nonobese and weak» har nytte av styrketrening, enn de som tilhører fenotypen «strong muscle» (Knoop et al.,

2011). Vi har ikke innhentet data vedrørende psykisk velbefinnende i vår studie, og mangler en del informasjon for å kunne dele inn i fenotyper. Utvalget som fenotypene er basert på har generelt høyere KMI enn utvalget i denne studien. Dersom vi likevel skal prøve å fordele deltakerne i fenotyper ut fra baselinescore og antropometriske data, vil deltaker 6, 7 og 9 fordele seg på fenotypene «strong muscle» og deltaker 2 og 5 på «nonobese and weak». 3, 8 og 11 er vanskeligere å plassere. «Strong muscle» er personer som er relativt sterke og med en noe høyere KMI enn «nonobese and weak». Sistnevnte er noe svakere og lettere, og begge gruppene har lite depresjonssymptomer.

Pasienter som oppsøker NIMI Ullevål er ofte spreke, da NIMI er kjent for aktiv rehabilitering. De fleste av deltakerne drev allerede med noen form for trening eller fysisk aktivitet. Dette kan gjøre at de er motivert for å opprettholde og forbedre funksjon, da de har behov for å ha et godt fungerende kne for å kunne fortsette med den livsstilen de har. Deltakerne bor i Oslo nord/vest, noe som kan tyde på at de har høyere sosioøkonomisk status enn gjennomsnittsbefolkningen. Personer som deltar i undersøkelser har ofte høyere sosioøkonomisk status enn de som ikke deltar (Hønningsvag, Linde, Haberg, Stovner, & Hagen, 2012; Tjonneland et al., 2007). Noen av deltakerne drev selv med forskning, dette kan ha gjort at de hadde lettere for å takke ja, og kanskje også at de fulgte godt opp i forhold til arbeidsoppgavene sine i studien.

Motivasjon påvirker hvilken innsats man gjør og er grunnlaget for læring, trivsel og prestasjoner (Gjerset et al., 2006). Det er grunn til å tenke at deltakerne i studien var motivert for trening da de takket ja til å være med. Både fordi mange allerede drev med trening/fysisk aktivitet, men også fordi at de ved å takke ja til å være med i studien også takker ja til gratis trening og oppfølging av fysioterapeut.

Oppsummert har deltakerne i denne studien mild til moderat grad av artrose. De er noenlunde representative i forhold til artrosepopulasjonen med tanke på alder og tidligere skader. Utvalget har sannsynligvis noe lavere KMI, er mer motivert for trening og har høyere sosioøkonomisk status enn den generelle artrosepopulasjonen.

#### **4.2.2 Treningsprogram og etterlevelse**

Treningsprogrammet så ut til å gi effekt både for selvrapportert og prestasjonsbasert funksjon. Treningen inneholdt både rene styrkeøvelser og nevromuskulære øvelser. Både styrkeøvelser og nevromuskulære øvelser krever fokus på teknikk, og det er viktig med veiledning for å lære å utføre øvelsene riktig. Det er en fordel å ha mye veiledet

trening. En litteraturgjennomgang av Fransen et al viser at treningsintervensjoner med mer enn 12 veiledet treninger viser høyere effektstørrelser for smerte og funksjon for personer med kneartrose (henholdsvis SMD 0.46 for smerte og 0.45 for funksjon, ved 95% CI), enn treningsintervensjoner med mindre enn 12 veiledet treninger (SMD 0.28 for smerte og 0.23 for funksjon, ved 95% CI) (Fransen & McConnell, 2008). Antall veiledelede treninger kan dermed virke inn på hvilke deltakere som får mest bedring i smerte og funksjon. Det ser ikke ut til å være noen klar sammenheng mellom antall veiledelede treninger og bedring i denne studien.

Etterlevelse av både veiledet trening og hjemmeøvelser varierte en del. Dette kan ha å gjøre med mange faktorer, blant annet motivasjon, jobb og andre forpliktelser og aktiviteter. Noen av deltakerne hadde perioder der de var på ferie over flere uker. I høst- og juleferien var det ikke veiledelede treninger, og dette gjør at noen av deltakerne gikk glipp av ytterligere noen veiledelede treninger. Det at etterlevelsen varierte såpass mye gjorde at intervensjonen ikke ble lik for alle deltakerne, og noen har trent mye mer enn andre. For å få likere etterlevelse av trening, kunne det vært klarere krav og rammer til deltakerne, for eksempel at alle skulle gjennomføre likt antall økter, og at de ikke kunne reise bort i intervensjonsperioden.

Fysioterapeuten som veiledet øktene, passet på at deltakerne tolererte treningen, ved muntlig dialog. Det kunne likevel vært sikret bedre ved å aktivt bruke VAS skala under treningen, og for eksempel brukt 5 på en 10 punkts skala som akseptabel smertegrense (Thomee, 1997). Dersom vi skulle planlagt studien på nytt burde vi lagt opp til dokumentasjon av smertenivå.

Øvelsene omfattet muskulatur i underekstremiteten generelt. Nedsatt styrke i underekstremiteten, og spesielt for quadriceps, kommer ofte som en konsekvens av kneartrose. Det er ikke enighet i hvorvidt det også er en risikofaktor for utvikling av kneartrose (Felson, 2004; Slemenda et al., 1997). Redusert quadricepsstyrke og nevromuskulær kontroll er assosiert med økt smerte hos kneartrosepasienter. Økt styrke kan redusere smerte og øke funksjon uten å skape videre ødeleggelse i leddet (Hurley, 2003). Man bør derfor gjøre det man kan for å motvirke nedsatt styrke, og bygge opp igjen det som allerede er svekket.

Treningsprogrammet er oppdatert i forhold til ny litteratur og virker til å være effektivt for å oppnå økt funksjon. Det finnes mange forskjellige måter å gjennomføre

styrketrening på. Raastad et al sammenfattet på bakgrunn av studier på styrketrening, at styrketrening for friske voksne/eldre bør gjennomføres som 1-3 serier 2-3 ganger i uka. De mener at belastningen bør være så tung at man klarer 4-12 repetisjoner og 1-3 serier (Raastad et al., 2010). En studie av Sayers et al på eldre med kneartrose fant at styrketrening som bestod av mange repetisjoner på lav belastning og hurtige bevegelser, ga god effekt på funksjon målt ved muskehurtighet (peak power velocity) (Sayers, Gibson, & Cook, 2012). Det er ingen fasit på hvordan man skal legge opp styrketreninga, og kanskje kan andre måter å legge opp antall repetisjoner, serier og belastning ville kunne gi enda bedre resultater. I denne studien startet antall repetisjoner på mellom 8-15 for de fleste øvelsene (se vedlegg 5). Progresjon av øvelsene ble gjennomført med bakgrunn i progresjons-forslagene i treningsprogrammet (vedlegg 5) og +2 prinsippet (Kraemer et al., 2002), altså at deltakerne ble oppfordret til å legge på belastning når de klarte mer enn to repetisjoner mer enn det de begynte på. Alle deltakerne oppga ved post intervensjonstestinga at de hadde progrediert til de vanskeligste alternativene på treningsprogrammet og lagt på mer kilo etterhvert, men eksakt beskrivelse av progresjon for hver deltaker er ikke beskrevet. En del er kartlagt i treningsdagbøkene, men det var ingen klar prosedyre på hvordan dette skulle skrives ned, og dataene er derfor alt for tilfeldig kartlagt til at de kan brukes til å beskrive progresjon.

#### **4.2.3 Prosedyre**

Data ble samlet inn både før, underveis og etter intervensjonen. Intervensjonen var som kjent på 12 uker. Dette er innenfor den varigheten som Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten mener man bør ha for å kunne oppnå signifikant effekt (Linnestad et al., 2004). En metaanalyse av fra 2011 finner at hyaluronsyre-injeksjon når størst effekt etter 8 uker, med en effektstørrelse på 0,46. Ved uke 12 er effektstørrelsen 0,25, og ved uke 24 er den 0,21 (Bannuru et al., 2011). Dersom vi skal følge funnene fra metaanalysen, vil det å ha post intervensjonsmålingene ved uke 12, gjøre at vi ikke får gjort de funksjonelle testene når effekten av hyaluronsyren er størst. Men vi får derimot et inntrykk av effekten slik den vil være en stund fremover, da effekten av hyaluronsyren holder seg ganske stabil de neste to-tre månedene. Testing av 1RM ble kartlagt ved baseline, men ble ikke anvendt videre. Det er derfor kun de isokinetiske styrketestene som beskrives i resultatene, da disse er gjort både ved baseline og post

intervensjon, og er mer nøyaktige enn 1RM-testene. Det er negativt at vi ikke fulgte opp 1RM testingen fordi vi da ikke har like god oversikt over progresjon.

### ***Randomisering***

De to første deltakerne som ble inkludert trakk lapper fra en konvolutt med ti lapper – fem lapper der det stod «injeksjon» og fem der det stod «ikke injeksjon». Den ellevte deltakeren trakk lapp fra egen konvolutt der det lå to «nye» lapper – én med alternativet injeksjon og én uten injeksjon. Dette avviker fra protokollen, men virker ikke inn på sannsynligheten for om deltaker 11 trekker det ene eller det andre.

### ***Testrekkefølge***

Testrekkefølgen var først reise og sette seg test, deretter seks minutters gangtest og til slutt isokinetisk styrketesting. Seks minutters gangtest kan gi smerter, noe som kan tenkes å påvirke resultatene av de isokinetiske styrketestene. Ved isokinetisk styrketesting testet man først ikke-affisert ben, det vil si at affisert ben ikke er like oppvarmet når det skal testes, men det betyr også at benet har hvilt og «ladet opp», så hvorvidt dette skal ha noe å si, er uvisst. Alle deltakerne fulgte samme protokoll så dette vil uansett påvirke resultatene likt for alle deltakerne.

### ***Kartlegging av fysisk aktivitet og hendelser***

Uheldige hendelser knyttet direkte til kneet ble kartlagt av veiledende fysioterapeut. Deltakerne førte treningsdagbok underveis, der de i tillegg til fysisk aktivitet ble oppfordret til å skrive på dersom det hendte noe som påvirket knefunksjon og gjennomføring av trening. Relevante hendelser er nevnt i resultatkapittelet, under «endringer i KOOS» og under «uheldige hendelser».

Antall veiledete treninger ble nøye kartlagt, både av deltakerne selv gjennom treningsdagboka, i tillegg til at de «sjekket inn» på NIMI når de kom, slik at det ble lagret i journalsystemet. Egentreningen var derimot mer utfordrende å kartlegge. Deltakerne noterte ned i treningsdagboken hver gang de hadde gjort hjemmetrening. Det var svært varierende hvordan deltakerne hadde lagt opp gjennomføringen av hjemmetreningen. Det å skulle telle frekvens ga dermed et ufullstendig bilde av mengden på den enkeltes hjemmetrening. Derfor er hjemmetrening oppgitt både som gjennomsnittlig frekvens per uke og minutter per uke i resultatkapittelet. Dette var nyttig, da for eksempel deltaker 11 har gjennomført mange hjemmetreninger med kort

varighet. Deltaker 3 har derimot gjennomført få hjemmetreninger, men med lengre varighet per økt.

I gjennomsnitt rapporterte deltakerne å være 378 minutter aktive i uka utenom treningen som er knyttet til studiet, det vil si 54 minutter per dag. Treningsdagboken var ikke validitetstestet, og ga kun et estimat over selvrapportert fysisk aktivitet. Det var store variasjoner i hvor aktive deltakerne rapporterte å være. Hvorvidt noen rapporterte aktiviteter som andre ikke rapporterte, vet vi ikke. Dette kan for eksempel ha vært husarbeid og det å gå til bussen. I denne oppgaven var fysisk aktivitet definert som «enhver kroppslig bevegelse produsert ved kontraksjon av skjelettmuskulatur som øker energiforbruket» (Caspersen et al., 1985). Det å kartlegge hver eneste kroppslige bevegelse var ikke gjennomførbart ved selvrapporterte målemetoder, og vi fikk dermed ikke full oversikt over deltakernes fysiske aktivitetsnivå. Til dette kunne vi ha brukt akselerometere. Fysisk aktivitet utenom treningsprogrammet var oppgitt som gjennomsnittlig frekvens per uke og minutter per uke. Intensitet var ikke kartlagt, noe som gjorde at vi manglet et essensielt mål for å kunne beskrive deltakernes fysiske aktivitetsnivå. Frekvens, varighet og intensitet regnes som de tre hovedvariablene for å kunne kartlegge fysisk aktivitet (Thomas, Silverman, & Nelson, 2011).

Det er stilt spørsmål ved hvorvidt personer som deltar i et veiledet treningsopplegg reduserer sin vanlige fysiske aktivitet utenom opplegget. Farr et al (2010) fant at dette ikke var tilfelle for middelaldrende personer med mild til moderat kneartrose som deltok i et styrketreningsopplegg. Tidligere studier som har sett på friske eldre som er med på organisert veiledet fysisk aktivitet, fant derimot at de kompenserte ved å redusere på hverdagsaktiviteten (Goran & Poehlman, 1992; Meijer, Westerterp, & Verstappen, 1999). Hvorvidt personene som var med i vår studie reduserte på hverdagsaktiviteten har vi ikke grunnlag for å si noe om. Helsedirektoratet anbefaler et minimum på 30 minutter fysisk aktivitet per dag (Bahr, 2009). Når man legger sammen både den fysiske aktiviteten knyttet til intervensjonen og fysisk aktivitet utenom fylte alle deltakerne disse anbefalingene.

Det at deltakerne ikke fikk restriksjoner på å drive annen fysisk aktivitet samtidig med intervensjonen gjorde at vi ikke kunne utelukke at også andre aktiviteter kan ha bidratt til endringer i knefunksjon. De fikk heller ingen restriksjoner eller rapporteringsmetode i forhold til medisinbruk. Noen av deltakerne oppga det i treningsdagboken, men dette var altså ikke systematisk kartlagt, og kan ha påvirket resultatene.

### ***Innsamling av skjemaer***

Deltakerne fikk, som beskrevet i prosedyren, en gjennomgang av hva de skulle fylle ut når de var inne til baselinetesting. Baselineuka fikk de ikke påminnelser om utfylling av skjemaer, mens underveis i treningsperioden fikk de én sms i uka. Noen av deltakerne hadde utfordringer i forhold til å huske å fylle ut baselinemålinger. Derfor ble prosedyren justert for post intervensjonsperioden. Da fikk deltakerne sms hver dag for å huske å fylle ut KOOS-skjemaer hver dag den uka.

#### **4.2.2 Målemetoder**

##### ***Knee Osteoarthritis Outcome Score***

KOOS som målemetode er mye brukt i studier på kneartrose (Collins et al., 2011) og gjør at man enkelt kan få et overblikk over deltakernes status i forhold til smerte, symptomer, funksjon i hverdagen, funksjon i sport og fritid og livskvalitet. Som med de fleste målemetoder, har også KOOS noen svakheter som man bør ta hensyn til når man leser resultatene. En svakhet er at det er selvrappoterings, noe som medfører risiko for bias, og da spesielt recall-bias. Dette er unøyaktighet som kan oppstå når man skal huske tilbake på ting som har skjedd (Portney & Watkins, 2009). Deltakerne i denne studien skal bare huske maks en uke tilbake i tid, så graden av recall-bias blir relativt liten sammenlignet med om de skulle huske lenger tilbake. På KOOS skjemaet står det at du skal svare på spørsmål om smerter den siste uka. Dette kan være forvirrende ved baseline uka og postintervensjonsuka, når pasientene skal fylle ut for hver dag. Når man skal fylle ut ett skjema hver dag, kan deltakerne bli lei, og svare det samme som dagen før, uten å tenke seg om. Takeffekt må også nevnes som en svakhet ved KOOS i denne studien. Dette er et fenomen som gjør det vanskelig å vise forbedring, da dataene nærmer seg det maksimalt oppnåelige nivå (Vincent, 2005). Takeffekt sees for noen av deltakerne, blant annet deltaker nr 5 som scoret 99 poeng i gjennomsnitt ved baseline for funksjon i hverdagen, og 100 poeng hele intervensjons- og post intervensjonsperioden. Dette gjør det vanskelig å vite om funksjonen fortsatte å stige etter at han nådde «taket». En av de positive sidene ved å bruke KOOS som utfallsmål i studien var at man tydelig kunne se svingningene i løpet av perioden.

KOOS subskalaene inneholder henholdsvis 7 spørsmål om symptomer, 9 spørsmål om smerte, 17 spørsmål om funksjon i hverdagen, 5 spørsmål om sport og fritid og 4 spørsmål om livskvalitet. Det forventes mer svingninger i subskalaene som inneholder få antall spørsmål. Dette er fordi at ved å svare forskjellig på ett spørsmål, kan det

utgjøre en stor forskjell i totalscoren for subskalaen, som er 100 for hver subskala. For mange av deltakerne var det store variasjoner i score innenfor baseline og postintervensjonsmålingene. Men når vi ser på KOOS-grafene for én og én deltaker (figur 10 a-i) kommer det ikke tydelig frem hvorvidt subskalene med færre spørsmål varierte mer enn de med mange spørsmål.

### **GROC**

Generell bedring målt ved GROC er et komplimentært tillegg til de andre utfallsmålene. Det er et svært åpent spørsmål, og mange faktorer kan spille inn på hvilken forbedring/forverring personen har opplevd. Score kan også påvirkes av hvilken tilstand personen er i akkurat når spørsmålet blir stilt (Kamper et al., 2009). I likhet med KOOS er det et selvrapportert utfallsmål, med de svakheter det medfører. Det at deltakerne må huske tilbake til baseline, setter store kognitive krav til deltakeren (Herrmann, 1995). I denne studien ble det brukt en engelsk utgave av spørsmålet, det kan gjøre at forståelsen blir annerledes enn dersom spørsmålet hadde blitt stilt på norsk. Prosjektleder var til stede når deltakerne svarte på GROC, dette kan påvirke svarene.

### **Funksjonelle tester**

Reliabiliteten av de funksjonelle testene kan variere i forhold til tre faktorer: Instrument, personen som administrerer testene, og personen som blir testet. Instrumentvariasjonen var forhåpentligvis liten i denne studien, men man kan ikke garantere for at utstyret hadde blitt kalibrert likt fra gang til gang, og at utstyret ble innstilt nøyaktig likt. Det kan også ha vært variasjon i personen som administrerte testene. Selv om testene er standardisert, kan for eksempel den verbale oppmuntringen ha variert. Prosjektleder var både tester og forsker i denne studien. Dette vil ha kunnet påvirke resultatene, da jeg ønsket at deltakerne skal bli bedre. En styrke var at det var kun prosjektleder som administrerte testingen, og at hun var blindet, slik at man unngikk observasjonsskjevhet. Observasjonsskjevhet kan oppstå når observatøren (i dette tilfelle prosjektleder) ikke er blindet, og dermed blir påvirket av sin forventning om hvordan han/hun tror personene kommer til å score på testen (Thomas et al., 2011). Variasjon i personen som ble testet kunne for eksempel blitt påvirket av tid på døgnet for testingen. Dette var ikke standardisert. Dagsform, morgenstivhet og andre svingninger i forhold til sykdommen kan ha gjort at deltakerne presterte ulikt fra dag til dag eller tid på døgnet. Vi så for eksempel på deltaker 2 at smerter gjorde at post intervensjonstestene henne ble



feilaktige fordi hun ikke klarte å ta i. Dersom vi hadde utført testingen flere ganger, hadde vi kunnet sikre reliabiliteten bedre.

### Isokinetiske styrkemålinger

Tallene fra peak torque og total work ga svært forskjellige prosentvise endringer for noen av deltakerne. For eksempel hadde deltaker 3 en prosentvis forbedring i knekstensjon på 11,5% målt ved peak torque, og 28,0% målt ved total work. Deltaker 8 hadde en prosentvis forbedring på 7,1% målt ved peak torque, og en nedgang på -6,2% målt ved total work. Peak torque alene ga ikke et representativt bilde av funksjonen gjennom hele bevegelsen. Total work kan ha vært et bedre tall på dette (Charteris, 1999). Det er derfor valgt å ta med både peak torque og total work i resultatene. Leg Symmetri Index (LSI) er ikke oppgitt i resultatene, da det mest sannsynlig ikke var det best egnede utfallsmålet for dennes studien. Flere av deltakerne hadde symptomer på artrose i det andre benet, og ikke-affisert ben kunne dermed ikke regnes som en frisk kontroll.

Svakheter ved isokinetisk styrketesting, kan som nevnt i «datainnsamling» være variasjoner i tester, utstyr og personen som blir testet. Som nevnt i metoden, viser testmetoden høy reliabilitet i forhold til instrumentvariasjon (Drouin et al., 2004). Variasjoner i personen som blir testet ser vi som nevnt tidligere i forhold til deltaker 2. Det kan også være variasjon i forhold til hvordan personen satt i stolen ved baseline-testing og post intervensjon Det er verdt å merke seg at knekstensjon var en del av treningsprogrammet i studien, og dette ligner mye på slik man utfører isokinetisk knekstensjon. Deltakerne har dermed øvd seg på knekstensjon fra baseline til post intervensjon, noe som kan gjøre at man får ekstra høy score post intervensjon.

Det at isokinetisk styrketesting ikke direkte etterligner utfordringer vi normalt møter i hverdagen vår, gjør testen lite funksjonell. Det er stilt spørsmål til hvorvidt resultatene fra en isokinetisk styrketest kan si noe om prestasjoner ved praktiske oppgaver. På den positive siden isolerer testen bevegelsen såpass mye, at man kan få reliable mål på quadriceps- og hamstringsfunksjon og progresjon (Kannus, 1994).

### 6 minutters gangtest

Seks minutters gangtest involverer kardiopulmonære, kardiovaskulære og nevromuskulære systemer (Bennell et al., 2011). Deltakerne kan score lavt på testen uten at dette har direkte med knefunksjon å gjøre. Hvordan personen scorer på testen reflekterer også i stor grad mestringstilliten (self-efficacy) personen har til at han/hun

kan gjennomføre oppgaven (Maly et al., 2006). En bedring i gangtesten kan dermed også gjenspeile tilliten til egen mestring. Personer med kneartrose er ofte redde for å utfordre seg selv fysisk (Vincent & Vincent, 2012). Testen viser moderat/høy korrelasjon med hamstrings- og quadricepsstyrke ( $r=0,47$ ) hos personer med kneartrose (Maly et al., 2006), og vi går dermed ut fra at i vertfall en del av endringen kan tilskrives styrken i underekstremitetene.

Det at vi brukte en strekning på 20 meter i stedet for 30, som anbefalt i American Thoracic Society's retningslinjer (American Thoracic Society, 2002), kan ha gjort at deltakerne måtte snu oftere, og kan dermed ha scoret noen meter kortere enn de ville gjort dersom de hadde måttet snu færre ganger. Antall møter kan også ha påvirket resultatet. Testen skulle utføres i en korridor med lite gjennomgang, men enkelte dager var det en del trafikk i korridoren, noe som kan ha gjort at deltakerne måtte sakne farten.

#### Reise og sette seg test

Reise og sette seg test er også en funksjonell test som kartlegger funksjonell styrke som kreves for å utføre hverdagslige aktiviteter, som for eksempel å reise og sette seg på stol, gå opp trapper og gå ut av bil (Rikli et al., 2004). Det ble brukt to forskjellige stoler til testingen, dette kan ha påvirket resultatene dersom den ene stolen for eksempel var mer ustabil. Begge stolene var 43 cm høye. En annen svakhet ved testen, var at det kunne være utfordrende å måle hvorvidt deltakerne reiste seg helt opp. Dette var både fordi noen av deltakerne gjorde det så hurtig (særlig ved post-testingen) og fordi noen av dem hadde redusert bevegelighet i knærne.

### **4.3 Kliniske implikasjoner**

Denne single subject design studien har vist at selv om en deltakergruppe kan være tilsynelatende lik i forhold til noen egenskaper, så er alle mennesker forskjellige. Hver eneste person i studien følger sin egen kurve når det gjelder endringer knyttet til opplevelsen av sitt artrosekne, både i forhold til smerte, symptomer, livskvalitet og funksjon. Noen er ganske stabile, mens andre varierer mye, både fra dag til dag og uke til uke. Ved behandling og evaluering av smerte og funksjon hos artrosepasienter er det viktig å huske på sykdommens svingende natur. Det er også viktig å gi informasjon til pasienten om dette.

Behandlingen av kneartrose har lenge vært overveiende palliativ, men fokus har de siste årene blitt satt på aktiv rehabilitering ved trening og vektreduksjon. Trening hjelper på

smerte og funksjon for personer med kneartrose. Det gir økt livskvalitet, er samfunnsøkonomisk, gir mestring og utsetter behov for protese (Hunter, 2011; Fransen & McConnell, 2008). Artrose er forbundet med store kostnader, både personlig og samfunnsøkonomisk (Seed et al., 2009). Når man velger behandlingsmetode for kneartrose, bør man i tillegg til effekt alene, tenke på kostnadseffektiviteten av behandlingsmetodene man velger. Trening er en billig behandlingsform. Denne studien er enda et bevis for at personer med kneartrose bør trene. Både denne studien og de få andre studiene som er gjort på kombinasjonen trening og hyaluronsyreinjeksjoner, tyder på at trening kan gi enda bedre effekt på smerte i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon. En hyaluronsyreinjeksjon kan ha en varighet på opp til 24 uker (Bannuru et al., 2011), og bør vurderes for personer med mild til moderat kneartrose.

## **4.2 Videre forskning**

Denne studien har til tider generert fler spørsmål enn svar. Variasjon hos artrosepasienter i seg selv er viktig og interessant å studere. Større studier som ser på variasjon alene, med flere deltakere og lengre oppfølging hadde vært nyttig for å se svingninger over for eksempel et helt år.

Det er også behov for flere og større studier på kombinasjonen trening og hyaluronsyre. Randomiserte kontrollerte studier med flere deltakere og lengre oppfølging trengs for å kunne få mer kunnskap angående effekten av denne kombinasjonen. Man kunne eksempelvis delt inn i tre grupper, der alle tre gruppene trener, én av gruppene får injeksjon med hyaluronsyre, én gruppe får placebo-injeksjon og én gruppe fungerer som kontroll. Testing av styrke og funksjon underveis vil kunne gi informasjon om når deltakerne får merkbar styrkeendring, og hvorvidt, eventuelt hva slags sammenheng det er mellom svingninger i smerte og kraft. Målinger rundt intervensjonsuke 8, når hyaluronsyren når størst effekt ifølge Wang et al (Wang et al., 2004), ville vært spesielt interessant. For å få god oversikt over deltakernes fysiske aktivitetsnivå utover intervensjonen, hadde det vært interessant å bruke akselerometere. Kanskje kunne det vært nyttig å rette inklusjonskriteriene inn mot én eller flere fenotyper.

I denne studien fikk jeg fulgt opp deltakerne tett, på grunn av det lave deltakerantallet. Dette gjorde at jeg fikk informasjon som jeg ikke ville fått gjennom kun KOOS-skjemaer og funksjonelle tester. Dette var alt fra opplysninger om familiesituasjon og innblikk i arbeidsdagen, til deltakernes teorier om hva som utgjorde svingninger i

smerte og hvordan de mestret dette. Mange av disse opplysningene har jeg ikke kunnet bruke i denne oppgaven, da informasjonen var hentet inn på en alt for tilfeldig måte. Det å gjøre en studie som systematisk bruker både kvalitative metoder, slik som intervju og observasjon, sammen med kvantitative mål, vil i enda større grad gjenspeile klinisk praksis.

## 5. Konklusjon

Utviklingen for smerte og funksjon i løpet av et 12 ukers treningsprogram var svært ulikt ut fra person til person. For noen av deltakerne varierte smerte- og funksjonsscore mye både fra dag til dag og fra uke til uke. I løpet av baselineuka hadde syv av ni deltakere variasjon på over 10 poeng, som kan betraktes som en klinisk relevant endring. Et tilpasset treningsprogram med eller uten injeksjon med hyaluronsyre gjorde at de fleste deltakerne scoret bedre for smerte og funksjon post intervensjon sammenlignet med baseline. Deltakerne som fikk injeksjon med hyaluronsyre viste en tendens til større reduksjon i smerte.

Behovet for tilpassede behandlingsalternativer for kneartrose er økende. Kombinasjonen hyaluronsyre-injeksjon og trening kan se ut til å være bedre enn intervensjonene hver for seg. Denne kombinasjonen bør studeres nærmere. Kanskje kan injeksjon med hyaluronsyre i kombinasjon med trening og fysioterapi være en god behandlingsform for mange.

# Litteraturliste

## Reference List

Ageberg, E., Link, A., & Roos, E. M. (2010). Feasibility of neuromuscular training in patients with severe hip or knee OA: the individualized goal-based NEMEX-TJR training program. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, *11*, 126.

Ahlback, S. (1968). Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol.Diagn.(Stockh)*, Suppl-72.

Almeida, G. J., Schroeder, C. A., Gil, A. B., Fitzgerald, G. K., & Piva, S. R. (2010). Interrater reliability and validity of the stair ascend/descend test in subjects with total knee arthroplasty. *Arch.Phys Med.Rehabil.*, *91*, 932-938.

Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K. et al. (1986). Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.*, *29*, 1039-1049.

American Academy of Orthopaedic Surgeons (2008). American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on the treatment of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty). <http://www.aaos.org/research/guidelines/oakguideline.pdf>

American College of Sports Medicine (2009). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *41*, 687-708.

American Thoracic Society (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, *166*, 111-117.

Andriacchi, T. P., Koo, S., & Scanlan, S. F. (2009). Gait mechanics influence healthy cartilage morphology and osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg.Am.*, *91 Suppl 1*, 95-101.

Backman, C. L., Harris, S. R., Chisholm, J. A., & Monette, A. D. (1997). Single-subject research in rehabilitation: a review of studies using AB, withdrawal, multiple baseline, and alternating treatments designs. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 78, 1145-1153.

Bahr, R. (2009). *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. [Oslo]: Helsedirektoratet.

Bajaj, P., Bajaj, P., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2001). Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*, 93, 107-114.

Baker, K. R., Nelson, M. E., Felson, D. T., Layne, J. E., Sarno, R., & Roubenoff, R. (2001). The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.*, 28, 1655-1665.

Balazs (1982). The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. Disorders of the knee. In Helfet (Ed.), *Disorders of the knee* ( Philadelphia: T.B. Lippincott Company.

Balazs, E. A. & Denlinger, J. L. (1993). Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.Suppl*, 39, 3-9.

Bannuru, R. R., Natov, N. S., Dasi, U. R., Schmid, C. H., & McAlindon, T. E. (2011). Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis.Cartilage.*, 19, 611-619.

Bannwarth, B. (2006). Acetaminophen or NSAIDs for the treatment of osteoarthritis. *Best.Pract.Res.Clin.Rheumatol.*, 20, 117-129.

Barrett, D. S., Cobb, A. G., & Bentley, G. (1991). Joint proprioception in normal, osteoarthritic and replaced knees. *J Bone Joint Surg.Br.*, 73, 53-56.

Barrios, J. A., Higginson, J. S., Royer, T. D., & Davis, I. S. (2009). Static and dynamic correlates of the knee adduction moment in healthy knees ranging from normal to varus-aligned. *Clin.Biomech.(Bristol, Avon.)*, 24, 850-854.

Bayramoglu, M., Karatas, M., Cetin, N., Akman, N., Sozay, S., & Dilek, A. (2003). Comparison of two different viscosupplements in knee osteoarthritis -- a pilot study. *Clin.Rheumatol.*, 22, 118-122.

Beckerman, H., Roebroek, M. E., Lankhorst, G. J., Becher, J. G., Bezemer, P. D., & Verbeek, A. L. (2001). Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual.Life Res.*, 10, 571-578.

Bedson, J. & Croft, P. R. (2008). The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 9, 116.

Bellamy, N. (1982). *Osteoarthritis - An evaluative index for clinical trials*. MSc Thesis . McMaster University, Hamilton, Canada.

Bellamy, N., Campbell, J., Robinson, V., Gee, T., Bourne, R., & Wells, G. (2006a). Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD005328.

Bellamy, N., Campbell, J., Welch, V., Gee, T., Bourne, R., & Wells, G. (2006b). Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD005321.

Bennell, K., Dobson, F., & Hinman, R. (2011). Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res.*, 63, 350-370.

Bennell, K. & Hinman, R. (2005). Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr.Opin.Rheumatol.*, 17, 634-640.

Bennell, K. L., Egerton, T., Wrigley, T. V., Hodges, P. W., Hunt, M., Roos, E. M. et al. (2011). Comparison of neuromuscular and quadriceps strengthening exercise



in the treatment of varus malaligned knees with medial knee osteoarthritis: a randomised controlled trial protocol. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 12, 276.

Bennell, K. L. & Hinman, R. S. (2011). A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci.Med.Sport*, 14, 4-9.

Bijlsma, J. W., Berenbaum, F., & Lafeber, F. P. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 377, 2115-2126.

Bliddal, H., Bilde, L., Ankjær-Jensen, A., Demontis, T., Jensen, K. E., Lund, H., Odgaard, A., Rasmussen, J. O., Røggind, H., Schrøder, H, and Sørensen, K. L. (2007). Referenceprogram for behandling af knæartrose. Sunhedsstyrelsen.

[http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/SfR/Refprg\\_knaeartrose.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/SfR/Refprg_knaeartrose.pdf)

Bobrovitz, C. D. & Ottenbacher, K. J. (1998). Comparison of visual inspection and statistical analysis of single-subject data in rehabilitation research. *Am.J Phys Med.Rehabil.*, 77, 94-102.

Bradley, L. A., Kersh, B. C., DeBerry, J. J., Deutsch, G., Alarcon, G. A., & McLain, D. A. (2004). Lessons from fibromyalgia: abnormal pain sensitivity in knee osteoarthritis. *Novartis.Found.Symp.*, 260, 258-270.

Brandt, K. D., Dieppe, P., & Radin, E. L. (2008). Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, 34, 531-559.

Brandt, K. D., Radin, E. L., Dieppe, P. A., & van de Putte, L. (2006). Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Ann.Rheum.Dis.*, 65, 1261-1264.

Brandt, K. D., Smith, G. N., Jr., & Simon, L. S. (2000). Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.*, 43, 1192-1203.

Briem, K., Axe, M. J., & Snyder-Mackler, L. (2009). Functional and perceived response to intra-articular hyaluronan injection in patients with knee osteoarthritis:

persistence of treatment effects over 5 months. *Knee.Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.*, 17, 763-769.

Briggs, K. K., Matheny, L. M., & Steadman, J. R. (2012). Can hylan g-f 20 with corticosteroid meet the expectations of osteoarthritis patients? *Am.J Orthop.(Belle.Mead NJ)*, 41, 311-315.

Bruyere, O., Burlet, N., Delmas, P. D., Rizzoli, R., Cooper, C., & Reginster, J. Y. (2008). Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 9, 165.

Buckwalter, J. A. & Martin, J. A. (2006). Osteoarthritis. *Adv.Drug Deliv.Rev.*, 58, 150-167.

Burr, D. B. (1998). Subchondral bone. In K.Brandt, M. Doherty, & L. S. Lohmander (Eds.), *Osteoarthritis* (.

Carrington, J. L. (2005). Aging bone and cartilage: cross-cutting issues. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 328, 700-708.

Carter, R. E. & Domholdt, E. (2011). *Rehabilitation research : principles and applications*.

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.*, 100, 126-131.

Chang, A., Hayes, K., Dunlop, D., Hurwitz, D., Song, J., Cahue, S. et al. (2004). Thrust during ambulation and the progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 50, 3897-3903.

Charteris, J. (1999). Effects of velocity on upper to lower extremity muscular work and power output ratios of intercollegiate athletes. *Br.J Sports Med.*, 33, 250-254.

Christensen, R., Astrup, A., & Bliddal, H. (2005). Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis.Cartilage.*, 13, 20-27.

Cicutini, F. M., Baker, J. R., & Spector, T. D. (1996). The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol.*, 23, 1221-1226.

Collins, N. J., Misra, D., Felson, D. T., Crossley, K. M., & Roos, E. M. (2011). Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 63 Suppl 11, S208-S228.

Costa, L. O., Maher, C. G., Latimer, J., Ferreira, P. H., Ferreira, M. L., Pozzi, G. C. et al. (2008). Clinimetric testing of three self-report outcome measures for low back pain patients in Brazil: which one is the best? *Spine (Phila Pa 1976.)*, 33, 2459-2463.

Curran, M. P. (2010). Hyaluronic acid (Supartz(R)): a review of its use in osteoarthritis of the knee. *Drugs Aging*, 27, 925-941.

Currier, L. L., Froehlich, P. J., Carow, S. D., McAndrew, R. K., Cliborne, A. V., Boyles, R. E. et al. (2007). Development of a clinical prediction rule to identify patients with knee pain and clinical evidence of knee osteoarthritis who demonstrate a favorable short-term response to hip mobilization. *Phys Ther*, 87, 1106-1119.

Dahl, H. A. & Rinvik, E. (2010). *Menneskets funksjonelle anatomi: med hovedvekt på bevegelsesapparatet.* (vols. 3. utg.) [Oslo]: Cappelen akademisk.

Danneskiold-Samsoe, B., Bartels, E. M., Bulow, P. M., Lund, H., Stockmarr, A., Holm, C. C. et al. (2009). Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy

population with special reference to age and gender. *Acta Physiol (Oxf)*, 197 Suppl 673, 1-68.

de Groot, I. B., Favejee, M. M., Reijman, M., Verhaar, J. A., & Terwee, C. B. (2008). The Dutch version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: a validation study. *Health Qual.Life Outcomes.*, 6, 16.

Dekker, J., van Dijk, G. M., & Veenhof, C. (2009). Risk factors for functional decline in osteoarthritis of the hip or knee. *Curr.Opin.Rheumatol.*, 21, 520-524.

Derry, S., Moore, R. A., & Rabbie, R. (2012). Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 9, CD007400.

Devos-Comby, L., Cronan, T., & Roesch, S. C. (2006). Do exercise and self-management interventions benefit patients with osteoarthritis of the knee? A metaanalytic review. *J Rheumatol.*, 33, 744-756.

Dieppe, P. A. & Lohmander, L. S. (2005). Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 365, 965-973.

Dillon, C. F., Rasch, E. K., Gu, Q., & Hirsch, R. (2006). Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol.*, 33, 2271-2279.

Diracoglu, D., Baskent, A., Yagci, I., Ozcakar, L., & Aydin, R. (2009). Isokinetic strength measurements in early knee osteoarthritis. *Acta Reumatol.Port.*, 34, 72-77.

Drouin, J. M., Valovich-mcLeod, T. C., Shultz, S. J., Gansneder, B. M., & Perrin, D. H. (2004). Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. *Eur.J Appl.Physiol*, 91, 22-29.

Dunlop, D. D., Semanik, P., Song, J., Manheim, L. M., Shih, V., & Chang, R. W. (2005). Risk factors for functional decline in older adults with arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52, 1274-1282.

Eckstein, F., Hudelmaier, M., & Putz, R. (2006). The effects of exercise on human articular cartilage. *J Anat.*, 208, 491-512.

Ehrich, E. W., Davies, G. M., Watson, D. J., Bolognese, J. A., Seidenberg, B. C., & Bellamy, N. (2000). Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.*, 27, 2635-2641.

Eitzen, I., Moksnes, H., Snyder-Mackler, L., & Risberg, M. A. (2010). A progressive 5-week exercise therapy program leads to significant improvement in knee function early after anterior cruciate ligament injury. *J Orthop.Sports Phys Ther*, 40, 705-721.

Elliott, A. L., Kraus, V. B., Luta, G., Stabler, T., Renner, J. B., Woodard, J. et al. (2005). Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.*, 52, 105-111.

Engel, R. J. & Schutt, R. K. (2005). *The practice of research in social work*. Thousand Oaks, Calif.: Sage.

English, R., Brannock, M., Chik, W. T., Eastwood, L., & Uhl, T. (2006). The Relationship Between Lower Extremity Isokinetic Work and Single-Leg Functional Hop-Work Test. *J sports rehabil*, 95-104.

Esser, S. & Bailey, A. (2011). Effects of exercise and physical activity on knee osteoarthritis. *Curr.Pain Headache Rep.*, 15, 423-430.

Eyre, D. R. (2004). Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin.Orthop.Relat Res.*, S118-S122.

Farr, J. N., Going, S. B., McKnight, P. E., Kasle, S., Cussler, E. C., & Cornett, M. (2010). Progressive resistance training improves overall physical activity levels in patients with early osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, *90*, 356-366.

Felson, D. T. (2004). An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol.Clin.North Am.*, *42*, 1-9, v.

Felson, D. T. (2006). Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N.Engl.J Med.*, *354*, 841-848.

Felson, D. T., Anderson, J. J., Naimark, A., Walker, A. M., & Meenan, R. F. (1988). Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann.Intern.Med.*, *109*, 18-24.

Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M. et al. (2000). Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann.Intern.Med.*, *133*, 635-646.

Felson, D. T., Niu, J., Guermazi, A., Sack, B., & Aliabadi, P. (2011). Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann.Rheum.Dis.*, *70*, 1884-1886.

Fischer, D., Stewart, A. L., Bloch, D. A., Lorig, K., Laurent, D., & Holman, H. (1999). Capturing the patient's view of change as a clinical outcome measure. *JAMA*, *282*, 1157-1162.

Fitzgerald, G. K., Piva, S. R., Irrgang, J. J., Bouzubar, F., & Starz, T. W. (2004). Quadriceps activation failure as a moderator of the relationship between quadriceps strength and physical function in individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, *51*, 40-48.

Flugsrud, G. B., Nordsletten, L., Reinholt, F. P., Risberg, M. A., Rydevik, K., & Uhlig, T. (2010). [Osteoarthritis]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, *130*, 2136-2140.

Focht, B. C., Ewing, V., Gauvin, L., & Rejeski, W. J. (2002). The unique and transient impact of acute exercise on pain perception in older, overweight, or obese adults with knee osteoarthritis. *Ann.Behav Med.*, *24*, 201-210.

Frankel, V. H. & Nordin, M. (2001). *Basic biomechanics of the musculoskeletal system*. (vols. 3rd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Fransen, M. & McConnell, S. (2008). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD004376.

Fredriksen, B. & Mengshoel, A. M. (2000). The effect of static traction and orthoses in the treatment of knee contractures in preschool children with juvenile chronic arthritis: a single-subject design. *Arthritis Care Res.*, *13*, 352-359.

Gahunia, H. K. & Pritzker, K. P. (2012). Effect of exercise on articular cartilage. *Orthop.Clin.North Am.*, *43*, 187-99, v.

Gjerset, A., Haugen, K., Holmstad, P., Giske, R., Giske, R., Giske, R. et al. (2006). *Treningslære*. (vols. Nynorsk [utg.], 3. utg.) Oslo: Gyldendal undervisning.

Goldring, M. B. (2012). Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther Adv.Musculoskelet.Dis.*, *4*, 269-285.

Goldring, M. B. & Goldring, S. R. (2007). Osteoarthritis. *J Cell Physiol*, *213*, 626-634.

Goldring, M. B. & Marcu, K. B. (2009). Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res.Ther*, *11*, 224.

Goran, M. I. & Poehlman, E. T. (1992). Endurance training does not enhance total energy expenditure in healthy elderly persons. *Am.J Physiol*, *263*, E950-E957.

Greene, G. W., Banquy, X., Lee, D. W., Lowrey, D. D., Yu, J., & Israelachvili, J. N. (2011). Adaptive mechanically controlled lubrication mechanism found in articular joints. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *108*, 5255-5259.

- Grotle, M., Hagen, K. B., Natvig, B., Dahl, F. A., & Kvien, T. K. (2008). Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J.Rheumatol.*, *35*, 677-684.
- Hansen, P., English, M., & Willick, S. E. (2012). Does running cause osteoarthritis in the hip or knee? *PM.R.*, *4*, S117-S121.
- Hawker, G. A., Stewart, L., French, M. R., Cibere, J., Jordan, J. M., March, L. et al. (2008). Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis--an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis.Cartilage.*, *16*, 415-422.
- Hendry, M., Williams, N. H., Markland, D., Wilkinson, C., & Maddison, P. (2006). Why should we exercise when our knees hurt? A qualitative study of primary care patients with osteoarthritis of the knee. *Fam.Pract.*, *23*, 558-567.
- Herrmann, D. (1995). Reporting current, past, and changed health status. What we know about distortion. *Med.Care*, *33*, AS89-AS94.
- HILL, A. V. (1960). Production and absorption of work by muscle. *Science*, *131*, 897-903.
- Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J. et al. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, *64*, 455-474.
- Holm, I. (1996). *Quantification of muscle strength by isokinetic performance*. Oslo: Biomechanics Laboratory/Physiotherapy Dept., National Hospital, Orthopaedic Centre, University of Oslo.
- Honningsvag, L. M., Linde, M., Haberg, A., Stovner, L. J., & Hagen, K. (2012). Does health differ between participants and non-participants in the MRI-HUNT study, a population based neuroimaging study? The Nord-Trondelag health studies 1984-2009. *BMC.Med.Imaging*, *12*, 23.



- Huang, M. H., Yang, R. C., Lee, C. L., Chen, T. W., & Wang, M. C. (2005). Preliminary results of integrated therapy for patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, *53*, 812-820.
- HUNT 2 (1995). HUNT 2 spørreskjema for alle deltakere fra 20 år og oppover, begge kjønn. [http://www.ntnu.no/c/document\\_library/get\\_file?uuid=c6786f4d-6175-459c-a80a-5d4268cc166e&groupId=10304](http://www.ntnu.no/c/document_library/get_file?uuid=c6786f4d-6175-459c-a80a-5d4268cc166e&groupId=10304)
- Hunter, D. J. (2011). Lower extremity osteoarthritis management needs a paradigm shift. *Br.J Sports Med.*, *45*, 283-288.
- Hunter, D. J. & Eckstein, F. (2009). Exercise and osteoarthritis. *J Anat.*, *214*, 197-207.
- Hunter, D. J. & Felson, D. T. (2006). Osteoarthritis. *BMJ*, *332*, 639-642.
- Hunter, D. J., McDougall, J. J., & Keefe, F. J. (2008). The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, *34*, 623-643.
- Hurley, M. V. (2003). Muscle dysfunction and effective rehabilitation of knee osteoarthritis: what we know and what we need to find out. *Arthritis Rheum.*, *49*, 444-452.
- Hurley, M. V. & Scott, D. L. (1998). Improvements in quadriceps sensorimotor function and disability of patients with knee osteoarthritis following a clinically practicable exercise regime. *Br.J Rheumatol.*, *37*, 1181-1187.
- Hurley, M. V., Scott, D. L., Rees, J., & Newham, D. J. (1997). Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, *56*, 641-648.
- Hurley, M. V., Walsh, N. E., Mitchell, H., Nicholas, J., & Patel, A. (2012). Long-term outcomes and costs of an integrated rehabilitation program for chronic knee pain: a pragmatic, cluster randomized, controlled trial. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, *64*, 238-247.

- Hurwitz, D. E., Sumner, D. R., Andriacchi, T. P., & Sugar, D. A. (1998). Dynamic knee loads during gait predict proximal tibial bone distribution. *J Biomech.*, *31*, 423-430.
- Jaeschke, R., Singer, J., & Guyatt, G. H. (1989). Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin.Trials*, *10*, 407-415.
- Jamtvedt, G., Dahm, K. T., Holm, I., & Flottorp, S. (2008). Measuring physiotherapy performance in patients with osteoarthritis of the knee: a prospective study. *BMC.Health Serv.Res.*, *8*, 145.
- Jan, M. H., Lin, J. J., Liao, J. J., Lin, Y. F., & Lin, D. H. (2008). Investigation of clinical effects of high- and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, *88*, 427-436.
- Jones & Stratton, G. (2000). Muscle function assessment in children. *Acta Paediatr.*, *89*, 753-761.
- Jones, C. J., Rikli, R. E., & Beam, W. C. (1999). A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res.Q.Exerc.Sport*, *70*, 113-119.
- Jones, G., Ding, C., Glisson, M., Hynes, K., Ma, D., & Cicuttini, F. (2003). Knee articular cartilage development in children: a longitudinal study of the effect of sex, growth, body composition, and physical activity. *Pediatr.Res.*, *54*, 230-236.
- Jordan, K. M., Arden, N. K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J. W., Dieppe, P. et al. (2003). EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann.Rheum.Dis.*, *62*, 1145-1155.

- Kamper, S. J., Maher, C. G., & Mackay, G. (2009). Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. *J Man.Manip.Ther*, 17, 163-170.
- Kannus, P. (1994). Isokinetic evaluation of muscular performance: implications for muscle testing and rehabilitation. *Int.J Sports Med.*, 15 Suppl 1, S11-S18.
- Karatosun, V., Unver, B., Gocen, Z., Sen, A., & Gunal, I. (2006). Intra-articular hyaluronic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Rheumatol.Int.*, 26, 277-284.
- Kean, C. O., Birmingham, T. B., Garland, S. J., Bryant, D. M., & Giffin, J. R. (2010). Minimal detectable change in quadriceps strength and voluntary muscle activation in patients with knee osteoarthritis. *Arch.Phys Med.Rehabil.*, 91, 1447-1451.
- Kellgren, JH. & Lawrence, J. (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 16, 494-502.
- Kennedy, D. M., Stratford, P. W., Wessel, J., Gollish, J. D., & Penney, D. (2005). Assessing stability and change of four performance measures: a longitudinal study evaluating outcome following total hip and knee arthroplasty. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 6, 3.
- Knoop, J., van der Leeden, M., Thorstensson, C. A., Roorda, L. D., Lems, W. F., Knol, D. L. et al. (2011). Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 63, 1535-1542.
- koos.nu (2013). [www.koos.nu](http://www.koos.nu). <http://www.koos.nu/>
- Kraemer, W. J., Adams, K., Cafarelli, E., Dudley, G. A., Dooly, C., Feigenbaum, M. S. et al. (2002). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 34, 364-380.

Kujala, U. M., Kettunen, J., Paananen, H., Aalto, T., Battie, M. C., Impivaara, O. et al. (1995). Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum.*, 38, 539-546.

Kurtze, N., Gundersen, K. T., and Holmen, J. (2003). Selvrappoertert fysisk aktivitet i norske befolkningsundersøkelser – et metodeproblem.

<https://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/download/.../302>

Kurtze, N., Rangul, V., Hustvedt, B. E., & Flanders, W. D. (2007). Reliability and validity of self-reported physical activity in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 2). *Eur.J Epidemiol.*, 22, 379-387.

Lange, A. K., Vanwanseele, B., & Fiatarone Singh, M. A. (2008). Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum.*, 59, 1488-1494.

Li, R. C., Wu, Y., Maffulli, N., Chan, K. M., & Chan, J. L. (1996). Eccentric and concentric isokinetic knee flexion and extension: a reliability study using the Cybex 6000 dynamometer. *Br.J Sports Med.*, 30, 156-160.

Lim, B. W., Hinman, R. S., Wrigley, T. V., Sharma, L., & Bennell, K. L. (2008). Does knee malalignment mediate the effects of quadriceps strengthening on knee adduction moment, pain, and function in medial knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 59, 943-951.

Lin, Y. C., Davey, R. C., & Cochrane, T. (2001). Tests for physical function of the elderly with knee and hip osteoarthritis. *Scand.J Med.Sci.Sports*, 11, 280-286.

Linnestad, K., Bjordal, J., Johansen, O., Holm, I., Zapffe, K., Nilsen, E. et al. (2004). *Effekt av fysioterapi ved kneleddsartrose, begrenset til elektroterapi og øvelsesbehandling.*

Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.*, 64, 1697-1707.

Lohmander, L. S., Englund, P. M., Dahl, L. L., & Roos, E. M. (2007). The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am.J Sports Med.*, 35, 1756-1769.

Lohmander, L. S. & Roos, E. M. (2007). Clinical update: treating osteoarthritis. *Lancet*, 370, 2082-2084.

Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367, 1747-1757.

Madry, H., van Dijk, C. N., & Mueller-Gerbl, M. (2010). The basic science of the subchondral bone. *Knee.Surg.Sports Traumatol.Arthrosc.*, 18, 419-433.

Maffeis, C. (2000). Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur.J Pediatr.*, 159 Suppl 1, S35-S44.

Maly, M. R., Costigan, P. A., & Olney, S. J. (2006). Determinants of self-report outcome measures in people with knee osteoarthritis. *Arch.Phys Med.Rehabil.*, 87, 96-104.

Mangione, K. K., McCully, K., Gloviak, A., Lefebvre, I., Hofmann, M., & Craik, R. (1999). The effects of high-intensity and low-intensity cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.*, 54, M184-M190.

McMillan, G. & Nichols, L. (2005). Osteoarthritis and meniscus disorders of the knee as occupational diseases of miners. *Occup.Environ.Med.*, 62, 567-575.

McNeil, J. D. (2011). Intra-articular hyaluronic acid preparations for use in the treatment of osteoarthritis. *Int.J Evid.Based.Healthc.*, 9, 261-264.

McNicholas, M. J., Rowley, D. I., McGurty, D., Adalberth, T., Abdon, P., Lindstrand, A. et al. (2000). Total meniscectomy in adolescence. A thirty-year follow-up. *J Bone Joint Surg.Br.*, 82, 217-221.

Meijer, E. P., Westerterp, K. R., & Verstappen, F. T. (1999). Effect of exercise training on total daily physical activity in elderly humans. *Eur.J Appl.Physiol Occup.Physiol*, 80, 16-21.

Melzack, R.,Coderre, T. J., Katz, J., & Vaccarino, A. L. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 933, 157-174.

Messier, S. P., Gutekunst, D. J., Davis, C., & DeVita, P. (2005). Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 52, 2026-2032.

Morrison, J. B. (1970). The mechanics of the knee joint in relation to normal walking. *J Biomech.*, 3, 51-61.

Nasjonalt register for leddproteser (2011). Årsrapport 2011.  
<http://nrlweb.ihelse.net/Rapporter/Rapport2011.pdf>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008). Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults (clinical guidance no. 59). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG59NICEguideline.pdf>

Nuesch, E., Rutjes, A. W., Husni, E., Welch, V., & Juni, P. (2009). Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD003115.

Nuki, G. (1999). Osteoarthritis: a problem of joint failure. *Z.Rheumatol.*, 58, 142-147.

O'Reilly, S. C., Jones, A., Muir, K. R., & Doherty, M. (1998). Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann.Rheum.Dis.*, 57, 588-594.

O'Reilly, S. C., Muir, K. R., & Doherty, M. (1999). Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann.Rheum.Dis.*, 58, 15-19.

Øiestad, B. E., Engebretsen, L., Storheim, K., & Risberg, M. A. (2009). Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Am.J Sports Med.*, 37, 1434-1443.

Øiestad, B. E., Holm, I., Engebretsen, L., & Risberg, M. A. (2011). The association between radiographic knee osteoarthritis and knee symptoms, function and quality of life 10-15 years after anterior cruciate ligament reconstruction. *Br.J Sports Med.*, 45, 583-588.

Øiestad, B. E., Holm, I., Gunderson, R., Myklebust, G., & Risberg, M. A. (2010). Quadriceps muscle weakness after anterior cruciate ligament reconstruction: a risk factor for knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 62, 1706-1714.

Ornetti, P., Parratte, S., Gossec, L., Tavernier, C., Argenson, J. N., Roos, E. M. et al. (2008). Cross-cultural adaptation and validation of the French version of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) in knee osteoarthritis patients. *Osteoarthritis.Cartilage.*, 16, 423-428.

Ottenbacher, K. & York, J. (1984). Strategies for evaluating clinical change: implications for practice and research. *Am.J Occup.Ther*, 38, 647-659.

Ounpuu, S. (1990). The biomechanics of running: a kinematic and kinetic analysis. *Instr.Course Lect.*, 39, 305-318.

Paradowski, P. T., Bergman, S., Sunden-Lundius, A., Lohmander, L. S., & Roos, E. M. (2006). Knee complaints vary with age and gender in the adult population. Population-based reference data for the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 7, 38.

Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res.Clin.Pract.*, 69, 29-35.

Pearle, A. D., Warren, R. F., & Rodeo, S. A. (2005). Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin.Sports Med.*, 24, 1-12.

Pederson, B. & Saltin, B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand.J Med.Sci.Sports*, 16, 3-63.

Petrella, R. J. & Bartha, C. (2000). Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol.*, 27, 2215-2221.

Petschnig, R., Baron, R., & Albrecht, M. (1998). The relationship between isokinetic quadriceps strength test and hop tests for distance and one-legged vertical jump test following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop.Sports Phys Ther*, 28, 23-31.

Picavet, H. S. & Schouten, J. S. (2003). Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC(3)-study. *Pain*, 102, 167-178.

Pinto, D., Robertson, M. C., Hansen, P., & Abbott, J. H. (2012). Cost-effectiveness of nonpharmacologic, nonsurgical interventions for hip and/or knee osteoarthritis: systematic review. *Value.Health*, 15, 1-12.

Portney, L. G. & Watkins, M. P. (2009). *Foundations of clinical research : applications to practice*. (vols. 3rd ed.) Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall.

Pottie, P., Presle, N., Terlain, B., Netter, P., Mainard, D., & Berenbaum, F. (2006). Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann.Rheum.Dis.*, 65, 1403-1405.

Pozo, M. A., Balazs, E. A., & Belmonte, C. (1997). Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res.*, 116, 3-9.



- Raastad, T., Paulsen, G., Refsnes, P. E., Rønnestad, B. R., & Wisnes, A. (2010). *Styrketrening: i teori og praksis*. Oslo: Gyldendal undervisning.
- Ratzlaff, C. R., Koehoorn, M., Cibere, J., & Kopec, J. A. (2012). Is lifelong knee joint force from work, home, and sport related to knee osteoarthritis? *Int.J Rheumatol.*, 2012, 584193.
- Reeves, N. D. & Bowling, F. L. (2011). Conservative biomechanical strategies for knee osteoarthritis. *Nat.Rev.Rheumatol.*, 7, 113-122.
- Reid, A., Birmingham, T. B., Stratford, P. W., Alcock, G. K., & Giffin, J. R. (2007). Hop testing provides a reliable and valid outcome measure during rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *Phys Ther*, 87, 337-349.
- Rikli, R. E. & Jones, C. J. (1999). Functional fitness normative scores for community-residing adults, ages 60-94. *Journal of Aging and Physical Activity*, 7, 160-179.
- Rikli, R. E., Jones, C. J., & Hanson, T. (2004). *Senior fitness test*. K<sup>o</sup>benhavn: FADL's Forlag.
- Risberg, M. A., Lewek, M., & Snyder-Mackler, L. (2004). A systematic review of evidence for anterior cruciate ligament rehabilitation: how much and what type? *Physical Therapy In Sport*, 5, 125-145.
- Risberg, M. A. & Myklebust, G. (2001). Neuromuskulær trening som rehabilitering og forebygging - relatert til kneskader. *Fysioterapeuten*, 68, 12-20.
- Roddy, E. & Doherty, M. (2006). Changing life-styles and osteoarthritis: what is the evidence? *Best.Pract.Res.Clin.Rheumatol.*, 20, 81-97.
- Roddy, E., Zhang, W., & Doherty, M. (2005). Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann.Rheum.Dis.*, 64, 544-548.

Roddy, E., Zhang, W., Doherty, M., Arden, N. K., Barlow, J., Birrell, F. et al. (2005). Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee--the MOVE consensus. *Rheumatology.(Oxford)*, *44*, 67-73.

Roos, E. M. & Dahlberg, L. (2005). Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, *52*, 3507-3514.

Roos, E. M., Herzog, W., Block, J. A., & Bennell, K. L. (2011). Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. *Nat.Rev.Rheumatol.*, *7*, 57-63.

Roos, E. M. & Juhl, C. B. (2012). Osteoarthritis 2012 year in review: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis.Cartilage.*, *20*, 1477-1483.

Roos, E. M. & Lohmander, L. S. (2003). The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual.Life Outcomes.*, *1*, 64.

Roos, E. M., Roos, H., Lohmander, L. S., Ekdahl, C., & Beynnon, B. D. (1998). Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure. *Journal of Orthopaedic and Spors Physical Therapy*, *78*.

Roos, H., Adalberth, T., Dahlberg, L., & Lohmander, L. S. (1995). Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: the influence of time and age. *Osteoarthritis.Cartilage.*, *3*, 261-267.

Rutjes, A. W., Juni, P., da Costa, B. R., Trelle, S., Nuesch, E., & Reichenbach, S. (2012). Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann.Intern.Med.*, *157*, 180-191.

- Sand, O., Toverud, K. C., Haug, E., & Sjaastad, I. V. (2001). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Sayers, S. P., Gibson, K., & Cook, C. R. (2012). Effect of high-speed power training on muscle performance, function, and pain in older adults with knee osteoarthritis: a pilot investigation. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, *64*, 46-53.
- Seed, S. M., Dunican, K. C., & Lynch, A. M. (2009). Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics*, *64*, 20-29.
- Shih, M., Hootman, J. M., Kruger, J., & Helmick, C. G. (2006). Physical activity in men and women with arthritis National Health Interview Survey, 2002. *Am.J Prev.Med.*, *30*, 385-393.
- Sim, J. (1995). The External Validity of Group Comparative and Single System Studies. *Phys Ther*, *81*, 263-270.
- Slatowsky-Christensen, B. & Grotle, M. (2008). Artrose i Norge. *Norsk Epidemiologi*, *18*, 99-106.
- Slemenda, C., Brandt, K. D., Heilman, D. K., Mazzuca, S., Braunstein, E. M., Katz, B. P. et al. (1997). Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann.Intern.Med.*, *127*, 97-104.
- Slemenda, C., Heilman, D. K., Brandt, K. D., Katz, B. P., Mazzuca, S. A., Braunstein, E. M. et al. (1998). Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum.*, *41*, 1951-1959.
- Spector, T. D., Cicuttini, F., Baker, J., Loughlin, J., & Hart, D. (1996). Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ*, *312*, 940-943.
- Steffen, T. M., Hacker, T. A., & Mollinger, L. (2002). Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther*, *82*, 128-137.

Stensrud, S., Roos, E. M., & Risberg, M. A. (2012). A 12-week exercise therapy program in middle-aged patients with degenerative meniscus tears: a case series with 1-year follow-up. *J Orthop.Sports Phys Ther*, *42*, 919-931.

Stitik, T. P., Blacksin, M. F., Stiskal, D. M., Kim, J. H., Foye, P. M., Schoenherr, L. et al. (2007). Efficacy and safety of hyaluronan treatment in combination therapy with home exercise for knee osteoarthritis pain. *Arch.Phys Med.Rehabil.*, *88*, 135-141.

Strand, V., Conaghan, P. G., Lohmander, L. S., Koutsoukos, A. D., Hurley, F. L., Bird, H. et al. (2006). An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis.Cartilage.*, *14*, 859-866.

Strusberg, I., Mendelberg, R. C., Serra, H. A., & Strusberg, A. M. (2002). Influence of weather conditions on rheumatic pain. *J Rheumatol.*, *29*, 335-338.

Tamoto, K., Tada, M., Shimada, S., Nochi, H., & Mori, Y. (1993). Effects of high-molecular-weight hyaluronates on the functions of guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *Semin.Arthritis Rheum.*, *22*, 4-8.

Tanamas, S., Hanna, F. S., Cicuttini, F. M., Wluka, A. E., Berry, P., & Urquhart, D. M. (2009). Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum.*, *61*, 459-467.

Thomas, A. C., Sowers, M., Karvonen-Gutierrez, C., & Palmieri-Smith, R. M. (2010). Lack of quadriceps dysfunction in women with early knee osteoarthritis. *J Orthop.Res.*, *28*, 595-599.

Thomas, J. R., Silverman, S. J., & Nelson, J. K. (2011). *Research methods in physical activity*. (vols. 6th ed.) Champaign, Ill.: Human Kinetics.

Thomee, R. (1997). A comprehensive treatment approach for patellofemoral pain syndrome in young women. *Phys Ther*, *77*, 1690-1703.

Thorstensson, C. A., Petersson, I. F., Jacobsson, L. T., Boegard, T. L., & Roos, E. M. (2004). Reduced functional performance in the lower extremity predicted radiographic knee osteoarthritis five years later. *Ann.Rheum.Dis.*, *63*, 402-407.

Tjonneland, A., Olsen, A., Boll, K., Stripp, C., Christensen, J., Engholm, G. et al. (2007). Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: a population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark. *Scand.J Public Health*, *35*, 432-441.

Uhlig, T., Hansen, K. B., Kjekken, I., & Aanerud, G. J. (2009). ORDBOK MED FORKORTELSER OG BEGREPER SOM BRUKES I REVMATOLOGI OG FORSKNING, Nasjonalt revmatologisk rehabiliterings- og kompetansesenter Diakonhjemmet sykehus.

Ref Type: Internet Communication

Urquhart, D. M., Tobing, J. F., Hanna, F. S., Berry, P., Wluka, A. E., Ding, C. et al. (2011). What is the effect of physical activity on the knee joint? A systematic review. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *43*, 432-442.

van Saase, J. L., van Romunde, L. K., Cats, A., Vandenbroucke, J. P., & Valkenburg, H. A. (1989). Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann.Rheum.Dis.*, *48*, 271-280.

Vanwanseele, B., Eckstein, F., Knecht, H., Stussi, E., & Spaepen, A. (2002). Knee cartilage of spinal cord-injured patients displays progressive thinning in the absence of normal joint loading and movement. *Arthritis Rheum.*, *46*, 2073-2078.

Vanwanseele, B., Lucchinetti, E., & Stussi, E. (2002). The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions. *Osteoarthritis.Cartilage.*, *10*, 408-419.

- Vincent, K. R. & Vincent, H. K. (2012). Resistance exercise for knee osteoarthritis. *PM.R.*, 4, S45-S52.
- Vincent, W. J. (2005). *Statistics in kinesiology*. (vols. 3rd ed.) Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Waddell, D. D. (2007). Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications. *Drugs Aging*, 24, 629-642.
- Walker, J. (2011). Effective management strategies for osteoarthritis. *Br.J Nurs.*, 20, 81-85.
- Wallis, J. A. & Taylor, N. F. (2011). Pre-operative interventions (non-surgical and non-pharmacological) for patients with hip or knee osteoarthritis awaiting joint replacement surgery--a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis.Cartilage.*, 19, 1381-1395.
- Wang, C. T., Lin, J., Chang, C. J., Lin, Y. T., & Hou, S. M. (2004). Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg.Am.*, 86-A, 538-545.
- Wang, S. Y., Olson-Kellogg, B., Shamliyan, T. A., Choi, J. Y., Ramakrishnan, R., & Kane, R. L. (2012). Physical therapy interventions for knee pain secondary to osteoarthritis: a systematic review. *Ann.Intern.Med.*, 157, 632-644.
- WHO (2001). *International Classification of Functioning, Disability and Health*.
- WHO (2003). The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech.Rep.Ser.*, 919, i-218, back.
- WHO (2013). BMI Classification.
- [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)

Wong, M., Wuethrich, P., Eggli, P., & Hunziker, E. (1996). Zone-specific cell biosynthetic activity in mature bovine articular cartilage: a new method using confocal microscopic stereology and quantitative autoradiography. *J Orthop.Res.*, *14*, 424-432.

Woolf, A. D. & Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull.World Health Organ*, *81*, 646-656.

Wu, G. & Ladin, Z. (1996). Limitations of quasi-static estimation of human joint loading during locomotion. *Med.Biol.Eng Comput.*, *34*, 472-476.

[www.fysio.cz](http://www.fysio.cz) (2013). [www.fysio.cz](http://www.fysio.cz). <http://www.fysiomed.cz/eng/medical-technologies/diagnostics/biodex-system-4-pro/>

Zhang, S. L., Liu, H. Q., Xu, X. Z., Zhi, J., Geng, J. J., & Chen, J. (2012). Effects of exercise therapy on knee joint function and synovial fluid cytokine levels in patients with knee osteoarthritis. *Mol.Med.Rep.*

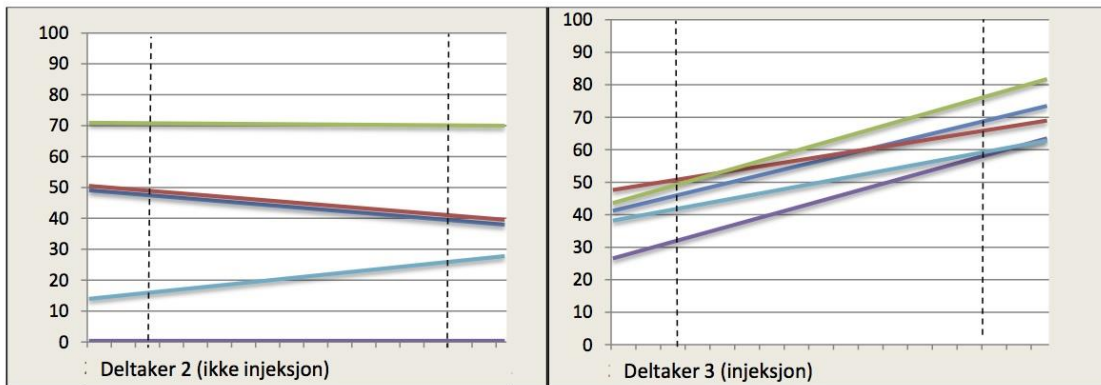
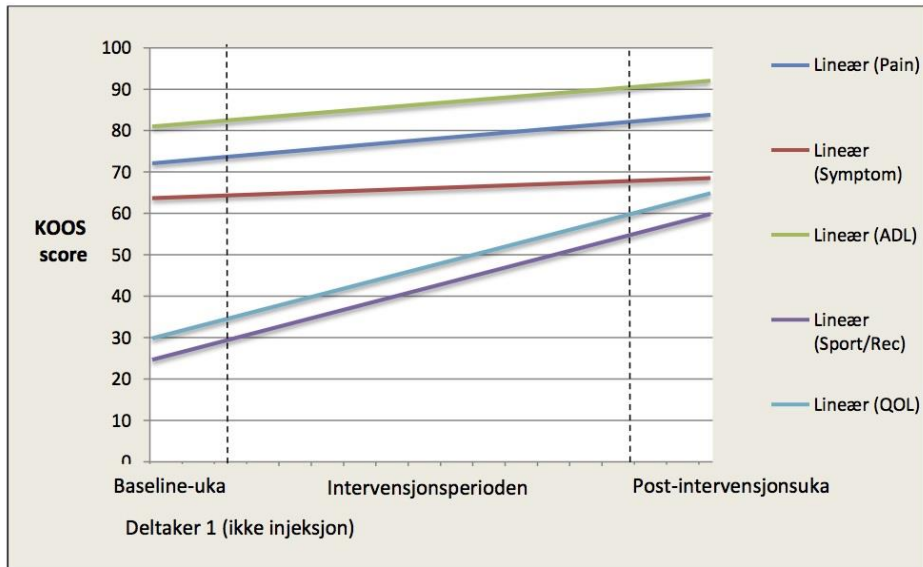
Zhang, W., Moskowitz, R. W., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R. D., Arden, N. et al. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis.Cartilage.*, *16*, 137-162.

Zhang, W., Robertson, J., Jones, A. C., Dieppe, P. A., & Doherty, M. (2008). The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann.Rheum.Dis.*, *67*, 1716-1723.

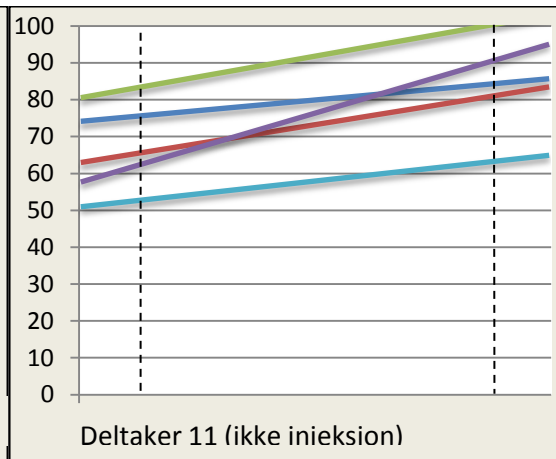
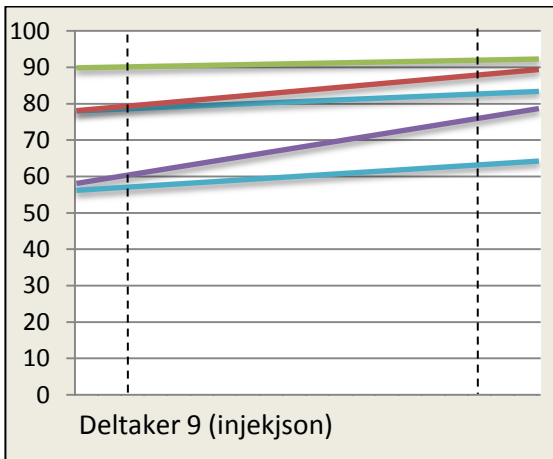
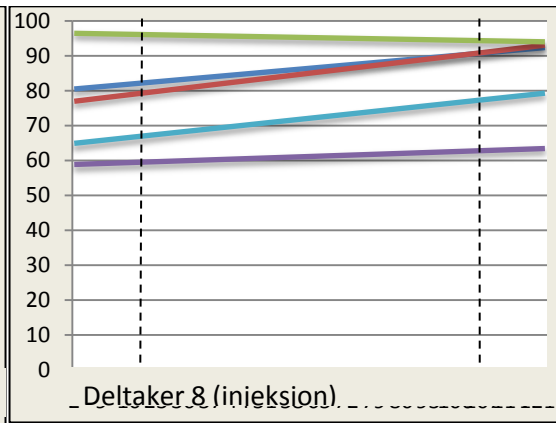
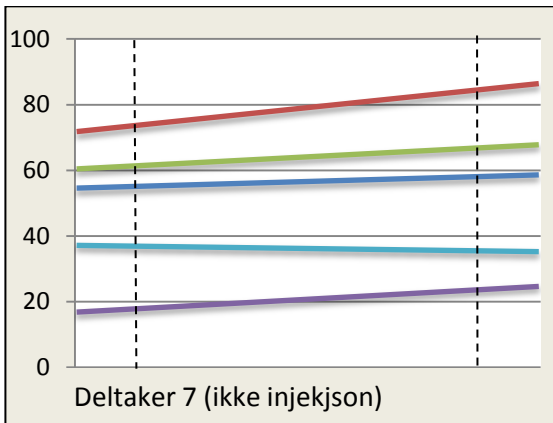
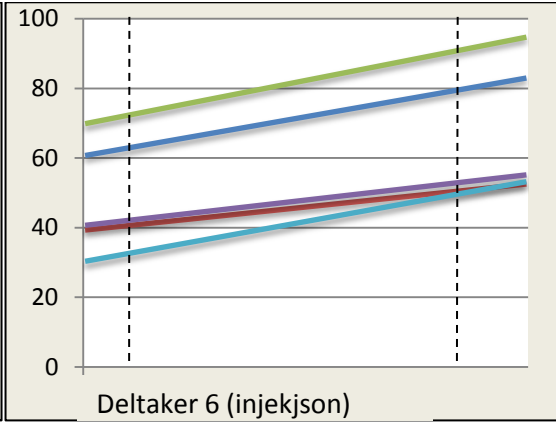
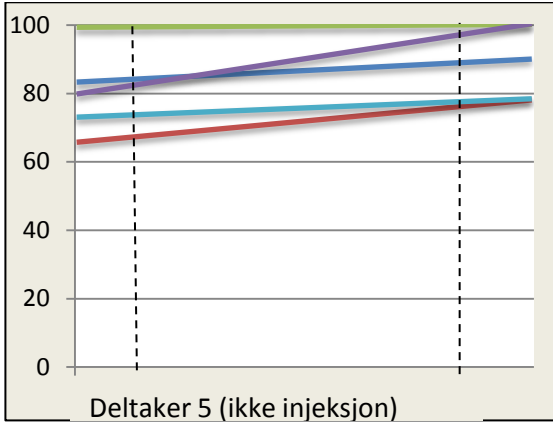
Zhang, Y., Nevitt, M., Niu, J., Lewis, C., Torner, J., Guermazi, A. et al. (2011). Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, *63*, 691-699.

# Vedlegg 1

KOOS summasjonslinjer for hver enkelt deltaker

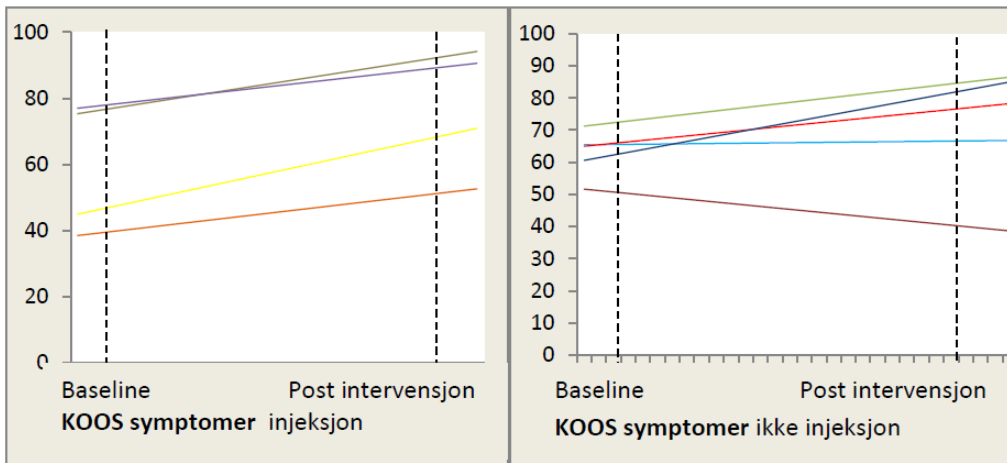
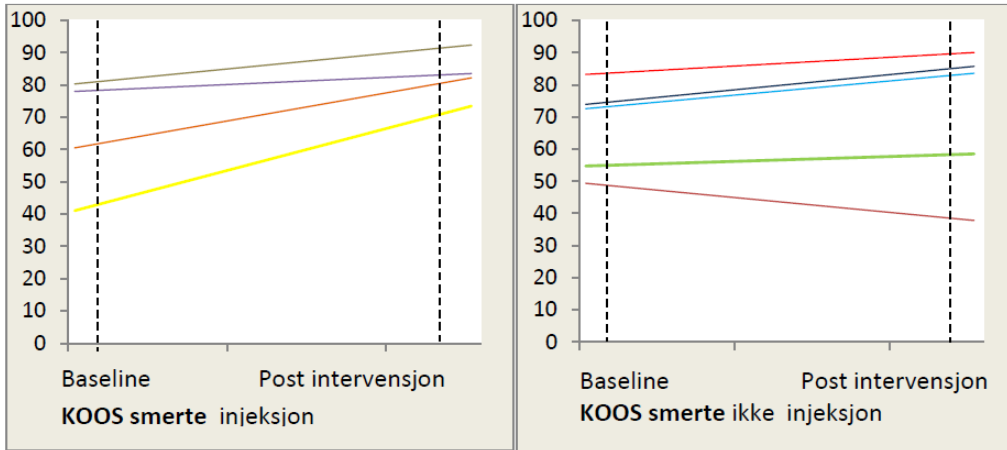


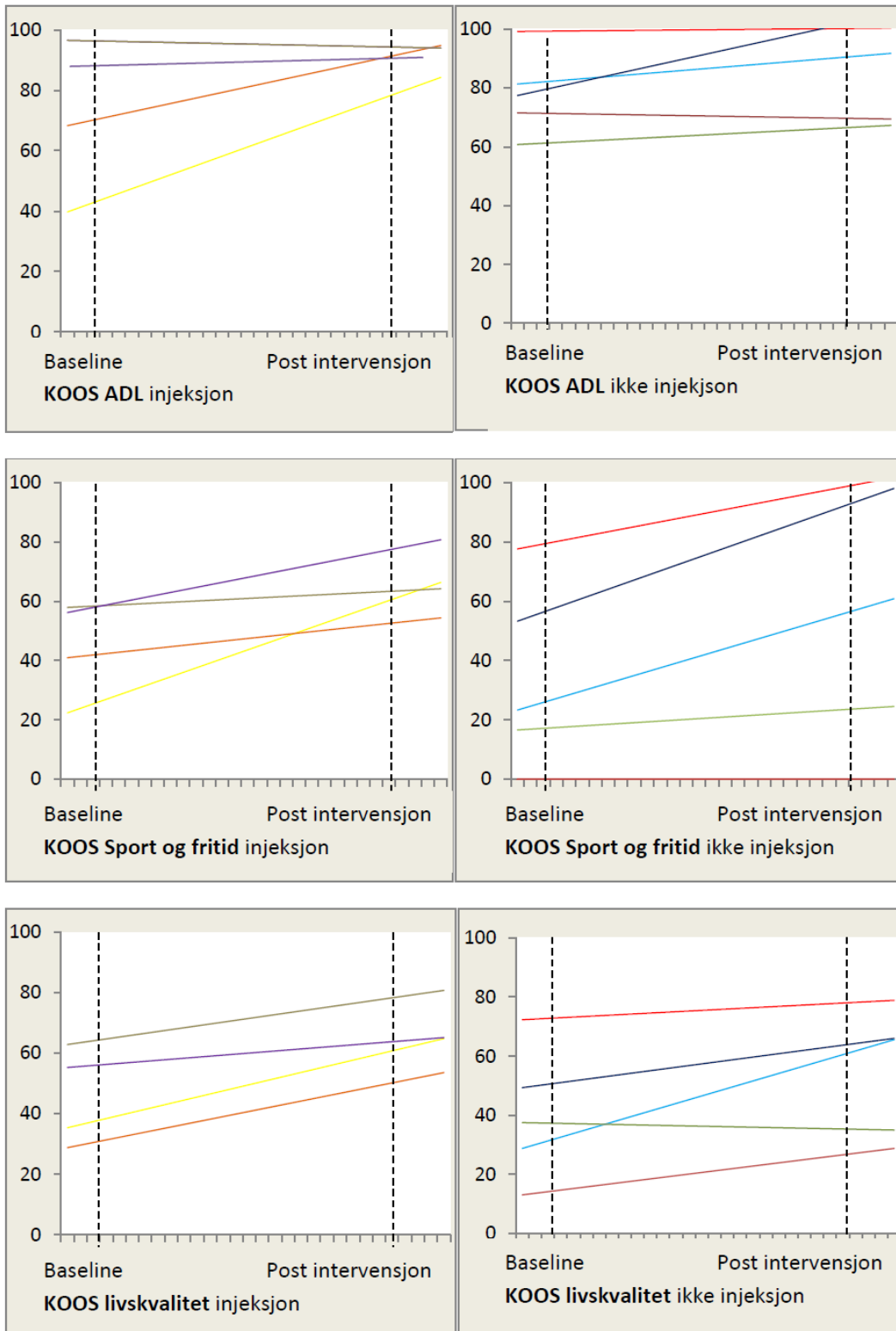




# Vedlegg 2

— = deltaker 1    — = deltaker 2    — = deltaker 3    — = deltaker 5  
— = deltaker 6    — = deltaker 7    — = deltaker 8    — = deltaker 9    — =  
 deltaker 11





Vedlegg 2: Summasjonslinjer for hver KOOS subskala, delt inn i «injeksjon» og «ikke injeksjon»

# Vedlegg 3



Nasjonalt Register for Leddproteser  
The Norwegian Arthroplasty Register

---

Bergen 15 May 2007

## Norwegian KOOS, version LK1.0

The KOOS form was translated into Norwegian in the following way.

### *Translation done at The Norwegian Arthroplasty Register (NAR)*

- KOOS was translated from the Swedish version by two researchers in orthopedics. The choice of using the Swedish version was based on the assumption that cultural differences between the two neighbour countries would be minimal due to similarities in language and lifestyle.
- The translation was checked by two bilingual orthopedic surgeons (Swedes with permanent address in Norway).
- The form was tested on knee arthroplasty patients to clarify potential misinterpretations.

### *Translation done by The Norwegian National Knee Ligament Registry (NKLR)*

- A translation from the English version was done by an orthopedic researcher.
- Another translation from the Swedish version was done by a former researcher at the Norwegian School of Sport Sciences who is bilingual in Norwegian and Swedish.
- The translations were compared, and due to only minor differences in the use of synonyms, the NKLR chose a wording as close to the Swedish translation as possible. This is due to the fact that the creators of the KOOS form are Swedish, even though the first form was made in English.

Finally the NAR and the NKLR versions were compared, minor adjustments were done, and the translators agreed upon a common translation. The final validated Norwegian version is named KOOS Norwegian version LK1.0

---

Nasjonalt Register for Leddproteser  
Helse Bergen HF, Ortopedisk klinikk  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

The Norwegian Arthroplasty Register  
Department of Orthopaedic Surgery  
Haukeland University Hospital  
N-5021 Bergen, Norway

☎ +47 -5597 6454/3742  
☎ +47 -5597 3749  
<http://www.haukeland.no/nrl/>

## KOOS – SPØRRESKJEMA FOR KNEPASIENTER

DATO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ FØDELSEN (11 siffer): \_\_\_\_\_

NAVN: \_\_\_\_\_

**Veiledning:** Dette spørreskjemaet inneholder spørsmål om hvordan du opplever kneet ditt. Informasjonen vil hjelpe oss til å følge med i hvordan du har det og fungerer i ditt daglige liv. Besvar spørsmålene ved å krysse av for det alternativ du synes passer best for deg (kun ett kryss ved hvert spørsmål). Hvis du er usikker, kryss likevel av for det alternativet som føles mest riktig.

### Symptom

Tenk på de **symptomene** du har hatt fra kneet ditt den **siste uken** når du besvarer disse spørsmålene.

S1. Har kneet vært hovent?

Aldri  Sjelden  I blant  Ofte  Alltid

S2. Har du følt knirking, hørt klikking eller andre lyder fra kneet?

Aldri  Sjelden  I blant  Ofte  Alltid

S3. Har kneet haket seg opp eller låst seg?

Aldri  Sjelden  I blant  Ofte  Alltid

S4. Har du kunnet rette kneet helt ut?

Alltid  Ofte  I blant  Sjelden  Aldri

S5. Har du kunnet bøye kneet helt?

Alltid  Ofte  I blant  Sjelden  Aldri

### Stivhet

De neste spørsmålene handler om **leddstivhet**. Leddstivhet innebærer vanskeligheter med å komme i gang eller økt motstand når du bøyer eller strekker kneet. Marker graden av leddstivhet du har opplevd i kneet ditt den **siste uken**.

S6. Hvor stivt er kneet ditt når du nettopp har våknet om morgenen?

Ikke noe  Litt  Moderat  Betydelig  Ekstremt

S7. Hvor stivt er kneet ditt **senere på dagen** etter å ha sittet, ligget eller hvilt?

Ikke noe  Litt  Moderat  Betydelig  Ekstremt

## Smerte

P1. Hvor ofte har du vondt i kneet?

Aldri	Månedlig	Ukentlig	Daglig	Hele tiden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvilken grad av smerte har du hatt i kneet ditt den **siste uken** ved følgende aktiviteter?

P2. Snu/vende på belastet kne

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. Rette kneet helt ut

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. Bøye kneet helt

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P5. Gå på flatt underlag

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P6. Gå opp eller ned trapper

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P7. Om natten i sengen (smerter som forstyrrer søvnen)

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P8. Sittende eller liggende

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P9. Stående

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Funksjon I hverdagen

De neste spørsmål handler om din fysiske funksjon. **Angi graden av vanskeligheter du har opplevd den siste uken ved følgende aktiviteter på grunn av dine kneproblemer.**

A1. Gå ned trapper

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2. Gå opp trapper

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Angi graden av **vanskeligheter** du har opplevd ved hver aktivitet den **siste uken**.

A3. Reise deg fra sittende stilling

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A4. Stå stille

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A5. Bøye deg, f.eks. for å plukke opp en gjenstand fra gulvet

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A6. Gå på flatt underlag

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A7. Gå inn/ut av bil

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A8. Handle/gjøre innkjøp

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A9. Ta på sokker/strømper

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A10. Stå opp fra sengen

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A11. Ta av sokker/strømper

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A12. Ligge i sengen (snu deg, holde kneet i samme stilling i lengre tid)

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A13. Gå inn og ut av badekar/dusj

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A14. Sitte

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A15. Sette deg og reise deg fra toalettet

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Angi graden av **vanskeligheter** du har opplevd ved hver aktivitet den **siste uken**.

A16. Gjøre tungt husarbeid (måke snø, vaske gulv, støvsuge osv.)

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A17. Gjøre lett husarbeid (lage mat, tørke støv osv.)

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Funksjon, sport og fritid

De neste spørsmålene handler om din fysiske funksjon. Angi graden av vanskeligheter du har opplevd **den siste uken** ved følgende aktiviteter på grunn av dine kneproblemer.

SP1. Sitte på huk

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP2. Løpe

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP3. Hoppe

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP4. Snu/vende på belastet kne

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP5. Stå på kne

Ingen	Lett	Moderat	Betydelig	Svært stor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Livskvalitet

Q1. Hvor ofte gjør ditt kneproblem seg bemerket?

Aldri	Månedlig	Ukentlig	Daglig	Alltid
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2. Har du forandret levesett for å unngå å overbelaste kneet?

Ingenting	Noe	Moderat	Betydelig	Fullstendig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3. I hvor stor grad kan du stole på kneet ditt?

Fullstendig	I stor grad	Moderat	Til en viss grad	Ikke i det hele tatt
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

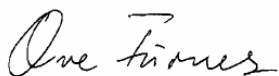
Q4. Generelt sett, hvor store problemer har du med kneet ditt?

Ingen	Lette	Moderate	Betydelige	Svært store
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Takk for at du tok deg tid og besvarte samtlige spørsmål!**



Until otherwise is decided it is recommended that future revisions of the Norwegian KOOS form are done by The Norwegian Arthroplasty Register. If someone find that any questions from the questionnaire is difficult to understand or difficult to answer, we will be thankful to receive information on this.



Ove Furnes

Director,  
The Norwegian Arthroplasty Register

Chairman,  
Department of Orthopaedic Surgery,  
Haukeland University Hospital,  
N-5021 Bergen, Norway



Stein Håkon Låstad Lygre

Research Fellow,  
The Norwegian Arthroplasty Register

# Vedlegg 4



## GLOBAL RATING OF CHANGE SCALE (GROC)

Thank you for the opportunity to assist in your rehabilitation. The following rating scale allows us to review the overall outcome of your condition with physical therapy intervention. It allows us to review your physical therapy outcome, which helps guide our treatment to better serve our patients in the future. The Global Rating of Change (GROC) has been well documented and extensively used in research as an outcome measure as well as to compare outcome measures.

Please rate the overall condition of your injured body part or region *FROM THE TIME THAT YOU BEGAN TREATMENT UNTIL NOW* (Check only one):

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> A very great deal worse (-7) | <input type="checkbox"/> About the same (0) | <input type="checkbox"/> A very great deal better (7) |
| <input type="checkbox"/> A great deal worse (-6)      |   | <input type="checkbox"/> A great deal better (6)      |
| <input type="checkbox"/> Quite a bit worse (-5)       |   | <input type="checkbox"/> Quite a bit better (5)       |
| <input type="checkbox"/> Moderately worse (-4)        |   | <input type="checkbox"/> Moderately better (4)        |
| <input type="checkbox"/> Somewhat worse (-3)          |   | <input type="checkbox"/> Somewhat better (3)          |
| <input type="checkbox"/> A little bit worse (-2)      |   | <input type="checkbox"/> A little bit better (2)      |
| <input type="checkbox"/> A tiny bit worse (-1)        |   | <input type="checkbox"/> A tiny bit better (1)        |

From: Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. Control Clin Trials 1989: 407-15.

• 3571 North First Street, Suite 200 • San Jose, CA 95134 •  
• Phone: 424.2000 • Fax: 408.321.8710 •  
[www.ciscolifeconnections.com](http://www.ciscolifeconnections.com)



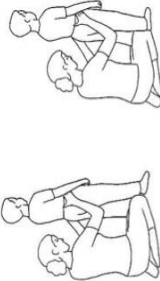
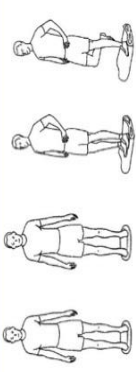
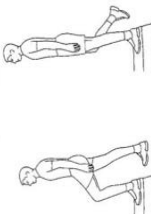
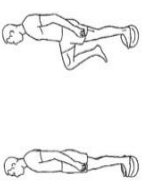
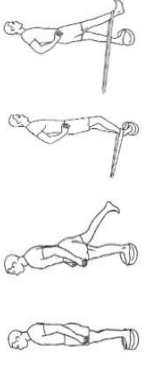
# Vedlegg 5



## Treningsprogram Artrosestudien

NAVN:

© 2012 ExorLive AS ®

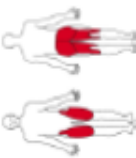


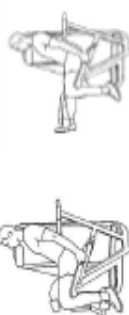
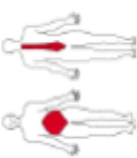

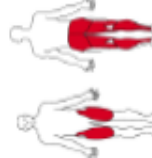
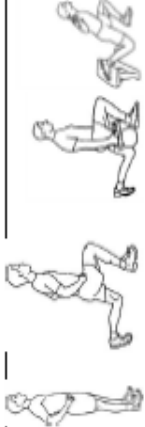
<b>OPPVARMING</b> a. Tredemølle 	Oppvarmingen kan foregå på tredemølle ved gange eller lett jogg. Gå eller jogg 5 minutter. Still møllen inn med en stigningsgrad på 2 %.	b. Ergometersyssel 	Oppvarmingen kan alternativt foregå på ergometersyssel. Sykle 5 minutter på lav belastning.
<b>NEVROMUSKULÆRE ØVELSER</b>			
Stående vektoverføring fra side til side  Stående vektoverføring på balansepute eller matte	Stå oppreist med hoftebreddes avstand mellom beina. Ta vekt på høyre fot, deretter flytt vekt på venstre fot. Gjenta.  Progresjon: Gjør det samme på balansepute.		<b>PROGRESJON</b> 
Steg opp på en stepkasse	Plasser det aktive benet på en stepbenk eller trappetrinn. Lén deg forover, legg tyngden over på dette benet og strekk kneet slik at du løfter deg opp. Senk langsomt tilbake. Gjenta øvelsen. Start med 3x10 reps.		
Ettbensøvelser	Løft ett ben opp og ned rolig.  Beveg det ene benet i 8-tall.  Før benet ut til siden og inn. Progresjon: stå på balansepute og bruk Theraband		

## Treningsprogram Artrosestudien







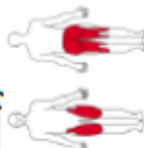

NAVN:

© 2012 ExorLive AS ®

STYRKEØVELSER			PROGRESJON
<b>Knebøy</b> 	Gjør 3x8 repetisjoner.  Progresjon: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Balansepute</li> <li>• BOSU ball</li> <li>• Vekter</li> </ul>		a. Gjør øvelsen tyngre ved å legge på vektstang på skuldrene. Økt vektbelastning når du klarer flere enn 3x8 repetisjoner.  b. Inntil en vegg: bøy sakte ned og opp. Når du klarer flere enn 3x15, hold noe tungt i hendene.  a. Øk vektbelastning når du klarer flere enn 3x8.
<b>Knestrekk i maskin</b> 	Gjør 3x8 repetisjoner		
<b>Bekkenløft på matte</b> 	Gjør 3x10 repetisjoner. Plasser fotballene på gulvet og armene ut til siden. Vipp bekkenet bakover. Aktivér magemuskulaturen, trekk navlen inn mot ryggraden og lag "flat mage". Løft bekkenet opp fra gulvet helt til du ligger på skulderbladene. Senk og løft.		Øk vektbelastningen ved å strekke ut det ene benet når du har løftet opp. Hold høyden på bekkenet.  Du kan også sette helen opp på en kasse og løfte bekkenet opp og senke rolig ned.
<b>Fremfall</b> 	Stå med samlede ben og sett armene i siden. Løft det ene benet, og fall framover. Når beinet treffer gulvet bremses du bevegelsen til kroppen er i dyp posisjon. Spark ifra og returner til startstillingen. Gjør opp mot 3x15 repetisjoner.		Sett bakerste ben opp på en benk og gjør knebøy på forreste ben. Hold rett rygg.  For tyngre øvelse: hold vekter i hendene

## Treningsprogram Artrosestudien

NAVN:

HJEMMEØVELSER	Gå eller jogg 5-10 minutter		PROGRESJON
<b>Oppvarming</b> 	Gjør 3x10 repetisjoner. Plasser fotsålene på gulvet og armene ut til siden. Vippe bekkenet bakover. Aktivér den nederste og dypeste delen av magen, trekk navlen inn mot ryggråden og lag "flat mage". Løft bekkenet opp fra gulvet helt til du ligger på skulderbladene. Senk og løft langsomt.		Øk vekstbelastningen ved å strekke ut det ene benet når du har løftet opp. Hold høyden på bekkenet.
<b>Sideliggende løft av ben</b> 	Gjør 3x10 repetisjoner Ligg på siden med strake ben og støtt hodet med den ene hånden. Løft det øverste benet oppover. Sørg for at tærne peker rett fram og at all bevegelsen skjer i hoften. Unngå derfor å vippe bekkenet mot deg eller rotere i hoften. Gjenta øvelsen med motsatt ben.		Øk belastningen ved å sette på en mansjett på ankel.
<b>Knebøy</b> 	Gjør 3x15 repetisjoner. Kan gjøres på balansepute, eller med vekter.		Progresjon kan gjøres ved å holde noe tungt i hendene eller gjøre knebøy på ett ben med en fot plassert bak på en benk.

# Vedlegg 6



## TRENINGSDAGBOK INJEKSJONSSTUDIE

Navn:

Ukenummer:

AKTIVITET	MANDAG	TIRSDAG	ONSDAG	TORS DAG	FREDAG	LØRDAG	SØNDAG	TOTALT
<b>STYRKETRENING</b>								
Gruppetrening								
Oppvarming (min):								
Styrke (min):								
Hjemmeprogram								
Oppvarming (min):								
Styrke (min):								
<b>ANDRE AKTIVITETER</b> (f eks hagearbeid, vaske huset, gåtur)								
Gåtur								
Min:								
Sykkeltur								
Min:								
Gå til jobb /butikk								
Min:								
Annet								
Annet								

# Vedlegg 7



## Implantat for behandling av osteoartritt.

Hyaluronsyreimplantat med høy renhet – en injeksjon for langtidsvirkning

### Bruksanvisning

#### Beskrivelse

**CRESPINE®GEL** er et intraartikulært implantat med høy renhet og god absorbering av væske. Det er et medisinsk produkt som er fremstilt av hyaluronsyre av ikke-dyrisk opprinnelse.

**CRESPINE®GEL** er et genimplantatsom er sterilt, ikke brennbar, uløselig i vann, biologisk kompatibel (ikke immuniserende, ikke antenneleg, ikke giftig), laget av en kryssbundet hyaluronsyre som er fremstilt ved hjelp av en gjæringsprosess. Hyaluronsyre er en polysakkarid som forekommer naturlig i den menneskelige huden og er byggestein for leddvæsken er kjemisk, fysisk og biologisk identisk i vevet til alle høyere organismer.

#### Sammensetning

1 ml **CRESPINE®GEL** inneholder:

Na-hyaluronatkryssbundet	14 mg
Natriumklorid	6,9 mg
Vann til infeksjonsøyemed	1 ml

#### Virkemåte

**CRESPINE®GEL** injiseres intraartikulært som et komplement til den endrede synovialvæsken, for redusert smertesymptomatik og bedret leddfunksjon.

**CRESPINE®GEL** er ikke et legemiddel iht. lovgivningen vedr. medisinske produkter.

#### Indikasjon og bruk

**CRESPINE®GEL** er indisert for korrektur av ledd med degenererte knokkeloverflater og patologisk endret synovialvæske. Etter injeksjonen bedres smertefølelsen og hyaluronsyrelaget på leddknokkelen overflate.

#### Behandlingsområder:

Gonartrrose/osteoartrrose i kneleddet og hofteleddet

#### Kontraindikasjon

**CRESPINE®GEL** får ikke benyttes ved:

- autoimmune sykdommer
- intoleranse overfor gram-positive bakterier
- aktive betennelser- eller infeksjonsprosesser
- antikoagulerende terapier
- kjente allergier mot hyaluronsyre

#### INSTRUKS

**CRESPINE®GEL** er kun ment brukt til intraartikulær injeksjon og får ikkeinjiseres i blodkarene. Dette kan føre til at karene tettes som medfører emboli.

Det finnes ingen kliniske data angående bruk for gravide eller ammende mødre eller ungdom under 18 år.

**CRESPINE®GEL** er pakket sterilt for engangsbruk. Det får ikke steriliseres igjen.

Når pakningen er åpnet/defekt får innholdet ikke benyttes igjen.

**CRESPINE®GEL** leveres i en steril sprøyte og er klart til bruk. Det får ikke blandes med andre injeksjonsmidler.

#### Forsiktighetstiltak

Som for enhver injeksjonsbehandling av leddet, må man også ved behandling med **CRESPINE®GEL** følge de generelt gyldige kontraindikasjonene angående en intraartikulær injeksjon. Som for alle andre implantater får heller ikke

**CRESPINE®GEL** benyttes for pasienter som har infeksjoner eller betennelser i nærheten av implantasjonssiden. Pasientene må ikke ta Aspirin, steroider eller høye doser E-vitaminer før behandlingen, da disse stoffene eventuelt kan medføre blødning eller mulig betennelse på injeksjonsstedet.

Sprøyter og nåler som er benyttet regnes som kontaminert og de må derfor kastes i henhold til de gjeldende reglene for medisinske produkter.

#### Bivirkninger

##### Fremkalt ved injeksjonen:

Ved enhver injeksjon kan følgende symptomer oppstå:

- tidvis erythema
- lett hevelse
- smerter
- kløe
- fargeendring
- hardhet

Disse reaksjonene forsvinner som regel spontant 2 – 5 dager etter injeksjonen.

##### Produktet kan forårsake følgende:

En hypersensibilitet mot hyaluronsyre etter injeksjonen er meldt i færre enn 1 % ved 3000 behandlinger.

Denne hypersensibiliteten viser seg ved hevelse eller hardhet på implantasjonssiden. Disse reaksjonene kan opptre umiddelbart etter injeksjonen eller 2 – 4 uker senere. De kliniske dataene viser at reaksjonene er svake eller moderate og varer i maksimalt 2 uker. Disse reaksjonene kan opptre grunnet restene av endotoksiner i hyaluronsyreløsningen (0,025 I.U./mg).

Dette er den høyeste grad renhet hyaluronsyreprodukter kan ha. Pasienter med flere allergier bør derfor ikke behandles med dette produktet.

#### Brukerinformasjoner

Det må stilles en fullstendig anamnese før behandlingen slik at eventuelle kontraindikasjoner kan utelukkes.

Legen må informere pasienten om alle forsiktighetstiltakene og de mulige bivirkningene før behandlingen påbegynnes.

Sprøyten tas ut av blisteret, lukkeheten på sprøyten fjernes og nålen monteres.

**CRESPINE®GEL** injiseres ved hjelp av en steril nål.

Implantasjonen og dermed valget av nålen settes intraartikulært i leddspalten.

#### INSTRUKS

Injeksjonsteknikken er av avgjørende betydning for sluttresultatet.

**CRESPINE®GEL** får kun benyttes av autorisert medisinsk personell i

Overensstemmelse med de gjeldende nasjonale bestemmelsene. Det er mulig å behandle flere ledd samtidig.

#### VIKTIG INFORMASJON

Gradueringen på sprøyten er en orienteringshjelp for brukeren relatert til sluttvolumet. Den har ingen målefunksjon, den angir kun den mengden som er brukt relatert til det nominelle volumet på 2 ml.

#### Leveringsform

**CRESPINE®GEL** leveres sterilt i en 2 ml sprøyte med integrert Luerlock-adapter i et blister for engangsbruk. En bruksanvisning, etikettene med chargenummer og bruksdato sammen med blisteret pakkes i en eske. Pasienten får en etikett, slik at produktet kann forfølges.

#### INFORMASJON

Produktet må ikke benyttes hvis emballasjen og blisteret er skadet.

**CRESPINE®GEL** får ikke steriliseres igjen.

#### Oppbevaringsinformasjon

Må ikke fryses og ikke utsettes for ekstern oppvarming.

**CRESPINE®GEL** må lagres ved romtemperatur (18 – 25 °C).

#### Produsent

BioPolymer GmbH & Co. KG  
Bahnhofsplatz 6  
56410 Montabaur  
Germany  
www.biopolymer.info  
Informasjon: 04.2012



Sterilisering med damp



Må ikke brukes hvis emballasjen er skadet



Nålen er sterilisert med EO



Oppbevares på et tørt sted



Må ikke brukes igjen



Må beskyttes mot direkte sollys



Følg instruksene i bruksanvisningen



Bestillingsnummer



Lagringstemperatur



Utløpsdato



Produksjonsdato



Produsent



Charge

**CE0297**

CE-betegnelse iht. MDD 93/42/EEC 0297 er nummeret til "det notifikerte organet".



Implantat for behandling av osteoartritt.





**CRISPINE** gel  
produsert av BioPolymer

120.660.15e



# Vedlegg 8



<b>Region:</b> REK sør-øst	<b>Saksbehandler:</b> Emil Lahlum	<b>Telefon:</b> 22845523	<b>Vår dato:</b> 07.08.2012	<b>Vår referanse:</b> 2012/922/REK sør-øst D
			<b>Deres dato:</b> 01.07.2012	<b>Deres referanse:</b> 2012-002521-30

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Til Marit Eline Spørck

## 2012/922 Standard behandling for kneartrose i kombinasjon med hyaluronsyre-injeksjon – en single subject design studie

Vi viser til tilbakemelding på komiteens merknader datert 1, 2 og 5.7.2012.

Prosjektleder: Marit Eline Spørck  
Forskningsansvarlig: NIH, Hjelp24 NIMI Ullevål

### Prosjektomtale

*Studien skal sammenligne effekten av standard behandling for kneartrose, bestående av trening og pasientundervisning, med effekten av standard behandling kombinert med injeksjon av hyaluronsyre. Det skal rekrutteres 10 deltagere, fordelt på to grupper, der halvparten får standard behandling og halvparten i tillegg får hyaluronsyreinjeksjon. Alle deltagerne har en treningsperiode på 12 uker, og studiet varer totalt 14-15 uker.*

*Studien har en "single subject design", der hver deltaker er sin egen kontroll, ved at det gjøres en fysioterapeutisk undersøkelse før og etter treningsperioden, og ukentlige spørreskjemaundersøkelser i løpet av treningsperioden for å evaluere smerte- og funksjonsnivå. Det skal videre gjøres røntgenundersøkelser av begge knær hos alle deltagerne for å se om de oppfyller inklusjonskriteriene.*

### Komiteens vurdering

I den opprinnelige behandlingen av prosjektsøknaden på møtet 14.06.2012, hadde komiteen enkelte merknader den ønsket besvart før en endelig vurdering av søknaden kunne gjøres.

Komiteen ba prosjektleder redegjøre for hvem som skal utføre injeksjoner i ledd. I tillegg etterspurte komiteen dokumentasjon på godkjenning av preparatet som brukes (Crespine hyaluronsyre), samt dokumentasjon på at søknad også er sendt legemiddelverket.

Prosjektleders tilbakemelding ble mottatt i flere e-poster datert 1, 2 og 5.7.2012, og er vurdert av komiteens leder på delegert fullmakt. Merknadene tilfredsstillende besvart, og komiteen har ingen forskningsetiske innvendinger mot at prosjektet nå gjennomføres.

### Vedtak

Med hjemmel i helseforskningsloven godkjennes prosjektet gjennomført i henhold til søknad, protokoll, endringsmelding og svar på komiteens merknader.

Tillatelsen gjelder til 01.08.2015. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 01.08.2020. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Forskningsfilen skal lagres avidentifisert, det vil si adskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil.

**Besøksadresse:**  
Gullhaug torg 4A, Nydalen,  
0484 Oslo

**Telefon:** 22845511  
**E-post:** [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)  
**Web:** <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse og omsorgssektoren».

Dersom det skal gjøres vesentlige endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK.

Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jfr. Helseforskningsloven § 10, 3 ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst D. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal: <http://helseforskning.etikkom.no> eller på e-post til: [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no).

Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen

Stein A. Evensen  
Professor dr. med.  
leder

Emil Lahlum  
Førstekonsulent

**Kopi** [mayarna.risberg@hjelp24.no](mailto:mayarna.risberg@hjelp24.no), [britt.e.oiestad@hjelp24.no](mailto:britt.e.oiestad@hjelp24.no), [emilie.j.aas@hjelp24.no](mailto:emilie.j.aas@hjelp24.no):  
**til:** [postmottak@nih.no](mailto:postmottak@nih.no)

# Vedlegg 9

Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS  
NORWEGIAN SOCIAL SCIENCE DATA SERVICES



Harald Hårfagres gate 1  
N-5007 Bergen  
Norway  
Tel: +47-55 58 21 17  
Fax: +47-55 58 95 50  
nsd@nsd.uib.no  
www.nsd.uib.no  
Org.nr. 985 321 884

May Anna Risberg  
Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole  
Postboks 4014 Ullevål Stadion  
0806 OSLO

Vår dato: 02.10.2012

Vår ref: 30820 MAS/LR

Deres dato:

Deres ref:

## AVSLUTTET SAKSBEHANDLING

Vi viser til innsendt meldeskjema og øvrig korrespondanse for prosjektet:

30820                      *Standard behandling for kneartrose i kombinasjon med hyaluronsyre-  
injeksjon – en single subject design studie*

Student Marit Eline Spørck bekrefter per epost 1.10.2012 at prosjektet har fått godkjenning av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Personvernombudet har fått oversendt kopi av vedtaket og tar til orientering at prosjektet faller inn under Helseforskningsloven. Godkjenning fra REK er tilstrekkelig for å påbegynne prosjektet. Personvernombudet har derfor ikke realitetsbehandlet prosjektmeldingen.

Ta gjerne kontakt dersom noe er uklart.

Venlig hilsen

Vigdis Namtvedt Kvalheim

Mads Solberg

Kontaktperson: Mads Solberg tlf: 55 58 89 28

Kopi: Marit Eline Spørck, Bjølsengata 17 A, 0468 OSLO

Avdelingskontorer / District Offices

OSLO: NSD, Universitetet i Oslo, Postboks 1055 Blindern, 0316 Oslo. Tel: +47-22 85 52 11. nsd@uio.no  
TRONDHEIM: NSD, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 7491 Trondheim. Tel: +47-73 59 19 07. fyre.svar@svt.ntnu.no  
TROMSØ: NSD, Høgskolen i Tromsø, 9001 Tromsø. Tel: +47-77 73 21 13. nsd@hio.no

## Vedlegg 10

### Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

#### «Standard behandling for kneartrose i kombinasjon med hyaluronsyreinjeksjon»

##### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie på behandlingen av kneartrose (slitasje i kneet). Målet med studiet er å se nærmere hvordan standard behandlingsprinsipper for kneartrose, kombinert med injeksjoner av hyaluronsyre, påvirker personer med kneartrose. Med standard behandling menes det her den behandlingen som du uansett vil motta ved Hjelp24 NIMI Ullevål, som er trening og oppfølging av fysioterapeut. Hyaluronsyre er et leddvæskelignende preparat, som settes inn i kneleddet med tanke på å bedre funksjon og minske smerter hos pasienter med kneartrose.

##### **Hva innebærer studien?**

Pasienter som oppsøker NIMI Ullevål høsten 2012 for behandling av kneartrose, får tilbud om å delta i studien. Til sammen inkluderes ti personer, der alle får intervensjon etter standard praksis for kneartrose. Annen hver person som inkluderes får i tillegg injeksjoner med hyaluronsyre (Crespine®). Studiet går over 14 uker. Deltakelse i studien medfører samme undersøkelser og tester som du normalt ville gjennomgått. Du vil i tillegg gjennomgå testing ved studiets slutt, og du må i tillegg jevnlig fylle ut et spørreskjema.

##### **Mulige fordeler og ulemper**

Fordelen ved å delta i studien er at du får ekstra tett oppfølging, og at du vil få god innsikt i egen sykdom ved å kunne følge egen utvikling fra uke til uke. Du har også muligheten til å få hyaluronsyreinjeksjon kostnadsfritt, dersom du blir trukket ut til dette. Du må regne med å bruke noe ekstra tid på undersøkelser og spørreskjema.

##### **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til informasjonen.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Marit Spørck, tlf 452 77 518.

**Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.**

**Ytterligere informasjon om personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, økonomi og forsikring.**

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

## **Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer**

Trening er anbefalt i behandlingen av kneartrose. Hyaluronsyre er et naturlig preparat, og bestanddel i både leddvæske og brusk. Preparatet kan gi bedret funksjon og mindre smerte hos kneartrosepasienter. Det er ikke gjort studier som sammenligner kun trening med trening i kombinasjon med hyaluronsyre-injeksjoner. Det vil vi derfor se på i denne studien.

Dersom du velger ikke å delta i studien, følger du standard behandling for kneartrose på Hjelp24 NIMI Ullevål, og velger selv (i samarbeid med din fysioterapeut) hvorvidt det er aktuelt for deg å få injeksjon med hyaluronsyre eller ikke.

Du får en grundig fysioterapeutisk undersøkelse ved behandlingsstart. Du blir i tillegg testet i forhold til kraft i bena, gjennom to tester, som innebærer gåing, og det å sette og reise seg fra stol flere ganger etter hverandre. Disse testene gjøres også ved treningsperiodens slutt. Du må fylle ut et spørreskjema hver dag i en uke før du begynner med trening, og hver dag i en uke etter at treningsperioden er over. Samme skjema må fylles ut en gang i uka under treningsperioden. Det tar ca 10 min å fylle ut. Du må også føre treningsdagbok, der du skriver ned hva slags aktivitet du har vært i hver dag.

Dersom du sier ja til å være med på studiet, fyller du ut første skjema i løpet av noen få dager. Testing og undersøkelse skjer i løpet av en uke. Deretter begynner treningsperioden, som varer i 12 uker. Til sammen varer studiet i 14-15 uker.

En mulig bivirkning av trening, er overbelastning, men i og med at all trening blir individuelt tilrettelagt, er det liten sjanse for at dette skjer. Det er rapportert få bivirkninger av hyaluronsyre-injeksjoner, og det regnes som trygt. I noen tilfeller kan man få forbigående smerte ved injeksjonsstedet, hevelse og varme, og i svært sjeldne tilfeller kan man få betennelse i kneet.

Som deltaker i studiet har du ansvar for å komme til avtaler, å følge opp treningsprogrammet ditt.

Alle deltakere vil bli orientert så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke deltakerens villighet til å delta i studien  
Alle deltakere skal opplyses om mulige beslutninger/situasjoner som gjør at deres deltagelse i studien kan bli avsluttet tidligere enn planlagt

## **Kapittel B - Personvern, økonomi og forsikring**

### **Personvern**

Opplysninger som registreres om deg er personalia, alder, kroppsmasseindeks (høyde og vekt), selvrapportert aktivitetsnivå, opplysninger fra pasientsamtaler, undersøkelser, spørreskjema, og notater fra treningen som utføres på Hjelp24 NIMI Ullevål. Opplysningene vil lagres i Hjelp24 NIMI Ullevål sitt journalprogram, som normalt. Informasjon blir våren 2013 behandlet på en passordbeskyttet data maskin, og behandles da uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Informasjon om deg blir liggende i journalsystemet, mens informasjonen på prosjektlederens datamaskin slettes våren 2015.

NIH, ved rektor Sigmund Loland er databehandlingsansvarlig.

### **Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver**

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

### **Økonomi**

Studien mottar ingen ekstern finansiering, bortsett fra hyaluronsyreinjeksjonene, som fås kostnadsfritt av legemiddelfirmaet som produserer dem.

### **Forsikring**

Dersom du skulle trenge forsikring, er du dekket av pasientskadeloven.

### **Informasjon om utfallet av studien**

Deltakerne har rett til å få informasjon om utfallet/resultatet av studien.

## **Samtykke til deltakelse i studien**

Jeg er villig til å delta i studien

-----

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----

(Signert, rolle i studien, dato)

Prosjektleder: Marit Spørck

Prosjektmedarbeider: May Arna Risberg