

Ganga, færni og styrkur eftir hyaluronan sprautumeðferð vegna einkenna frá slitgigt í hné

Gait, function and quadriceps strength after intraarticular hyaluronan injections in patients with symptomatic knee osteoarthritis

Briem, Kristin¹; Axe, Michael J.^{2,1} Snyder-Mackler, Lynn¹;

1. Biomechanics and Movement Science, University of Delaware, Newark, DE, USA.

2. First State Orthopaedics, Newark, DE, USA.

ABSTRACT:

Introduction: Knee OA is a common cause of decline in function and is generally associated with joint malalignment and laxity, joint space narrowing, quadriceps weakness, as well as sclerosis and attrition of subchondral bone. Intra-articular (IA) injections of Hyaluronic Acid (HA) are indicated to palliate symptoms and improve function in patients with knee OA. Primary outcome measures in studies on the efficacy of this treatment are largely self reports of pain and function. The purpose of the study was to investigate the effects of HA injections on knee function and sagittal plane kinematics in patients with knee OA. **Materials and Methods:** Thirteen subjects with symptomatic knee OA and scheduled for 5, weekly, IA injections of HA were recruited. Each subject was tested for baseline data. Post-treatment testing sessions were conducted within 3 weeks of finishing the series of HA and again five months after treatment. Kinematic data were collected at 120 Hz using an eight camera motion analysis system (VICON, Oxford Metrics). Subjects walked along a 10 m walkway at self-selected pace. Ten walking trials were collected and averaged. Knee function was assessed with a



KRISTIN BRIEM

knee specific questionnaire (Knee Outcome Survey (KOS)), goniometric range of motion (ROM) measures, a six minute walk (6MW) and a timed stair climbing task. Quadriceps strength was evaluated isometrically at 90° with a KinCom dynamometer (Chattanooga Group, Inc., Chattanooga, TN) and expressed as a ratio of the force output of the involved vs. uninvolved side (Quadriceps Index (QI)).

Repeated measures analysis of variance (ANOVA) with pairwise comparisons, multivariate analysis, linear regression analysis and paired t-tests were used to analyze the data. Alpha was set at 0.05.

Results: Multivariate analysis of knee flexion angles was used at two stages of weight acceptance; initial contact (IC) and peak knee flexion (PKF) between involved (INV) and uninvolved (UNINV) knees across the three testing times. The analysis showed an interaction between stage of weight acceptance and side (F=18.716; p=0.001). There were signi-

ficant interlimb differences in knee excursion during weight acceptance (flexion angle from IC to PKF) for the first (5.3°; p=0.005), second (5.2°; p=0.001) and third (5.2°; p=0.001) testing times; the affected knee demonstrating less movement. Excursions of the INV and the UNINV knees did not change across testing times. Multivariate analysis of goniometric total knee ROM between the INV and UNINV knee across testing times showed an interaction by side (F=29.996; p<0.001) but not for testing time. The INV knee's ROM was on average 8° less than that of the UNINV at the first testing session (p=0.003), 5.2° less at the second (p<0.001) and 7.2° less at the third testing session (p=0.001). Knee ROM of either knee did not change across testing times. Larger knee flexion ROM at baseline predicted greater improvement on KOS scores on the first post-treatment testing session (r²=.540; p=0.004). Larger knee flexion ROM at the first post-treatment predicted greater improvements on KOS scores at the later testing session (r²=.398; p=0.021). Significant within-subjects effects of testing times on KOS scores were found (F=4.65; p=0.02), on 6MW distance (F=12.010; p<0.001) and QI (F=5.903; p=0.013). **Discussion:** Subjects demonstrated significantly improved function after a series of intra-articular hyaluronan injections as evaluated with the KOS and functional testing. Kinematic interlimb differences were unchanged across testing times despite these improvements.

Goniometric measures of total knee range of motion confirmed interlimb differences in available joint ROM. Although subjects demonstrated ample functional ROM, this was not utilized during weight acceptance. The truncated knee flexion may impede the shock absorbing mechanism of the knee and impact the progression of knee OA. While improvements in self reported scores were not maintained at the 5 month evaluation, walking distance continued to improve over time. This indicates that functional improvements persisted despite concurrently increasing symptoms.

Ganga, færni og styrkur eftir hyaluronan sprautumeðferð vegna einkenna frá slitgigt í hné.

Briem, Kristin¹; Axe, Michael J.^{2,1} Snyder-Mackler, Lynn¹;

1. Biomechanics and Movement Science, University of Delaware, Newark, DE, USA.
2. First State Orthopaedics, Newark, DE, USA.

Gigtarsjúkdómar hafa áhrif á athafnir daglegs lífs hjá milljónum manna um heim allan. Slitgigt er algengur gigtarsjúkdómur sem veldur meiri hnignun á starfrænni getu ganglima en nokkur annar sjúkdómur¹. Klínísk einkenni slitgigtar eru m.a. sársauki, hreyfiskerðing liðs, stíðleiki að morgni eða eftir hvíld, og eymsli og bólgur umhverfis lið². Slitgigt í hné er algeng orsök minnkaðrar færni og örorku, og tengist almennt skekkju og slekju í liðnum, liðbilsminnkun, styrkminnkun í quadriceps vöðva, sem og breytingum á neðanbrjóksbeini^{2,3,5}. Hreyfirannsóknir hafa greint mun á hópum með slitgigt í hné og einkennalausum hópum, hvað varðar hreyfingu og krafta um liðamót ganglima, og vöðvavirkni⁶⁻¹¹. Þessi munur gæti að hluta til verið vegna skekkju eða óstöðugleika í liðnum, en

einnig ef reynt er að setja minni þunga á liðinn eða draga úr sársauka við göngu. Minnkuð hnébeygja og lágt beygjukraftvægi um hné eru þær breytur sem einkenna göngulag fólks með slitgigt í hné einna helst⁷.

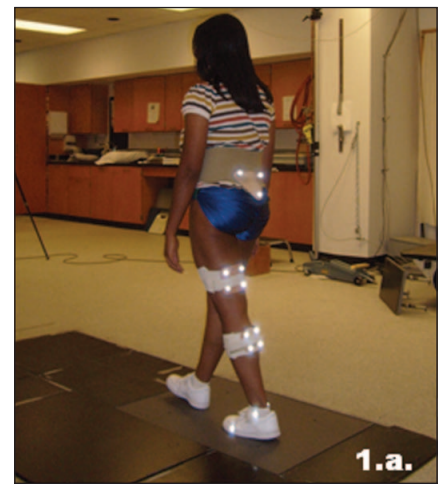
Hýalúrónsýra (HS) hefur áhrif á smurningsvirkni liðhála. Þegar slitgigt herjar á lið á sér stað niðurbrot sem leiðir til minni styrks HS í liðhála, en niðurbrotsefni mælast í blóðvökva¹². Þetta ferli dregur úr smurningsvirkni og dempunar-eiginleikum í liðnum, og gerir liðbrjósk viðkvæmara fyrir áföllum¹³. Tilbúin lyf sem notuð eru við slitgigt í hné eru hýalúrónanlausnir af ýmsum gerðum, en ábending notkunar HS sem sprautumeðferð eru einkenni og skert færni vegna slitgigtar í hné. Lyfið hefur verið á markaðinum í Bandaríkjunum frá því 1997 og er sprautað vikulega í liðinn, þrisvar til fimm sinnum alls¹⁴. Meðferðina má endurtaka á sex mánaða fresti. Í rannsóknum á HS hefur verið gerður samanburður á áhrifum mismundandi efnasambanda HS¹⁵⁻¹⁷, en einnig hafa verið borin saman áhrif HS sprautumeðferðar og annarra meðferðarforma, svo sem kortísons^{18,19}, bólgueyðandi lyfja²⁰, rafmagnsmeðferðar²¹ og lyfleysu^{18,22}. Almennt benda niðurstöður til þess að HS sprautur í lið séu áhættulítill og áhrifarík meðferð við einkennum slitgigtar í hné^{16,23-26}. Rannsóknir áhrifa þessa meðferðarforms hafa mest megnis beinst að sjálfsmati á einkennum og færni^{13,16,22,24,25,27}. Upplýsingar um áhrif HS meðferðar mælt með stöðluðum færniþrófum og með hreyfigreiningu eru af skornum skammti.

Tilgangur rannsóknarinnar var að rannsaka áhrif HS sprautumeðferðar á starfræna getu fólks með slitgigt í hné, mælt með stöðluðum starfrænum þrófum og hreyfigreiningu. Skammtímaáhrif voru metin og einnig varanleiki þeirra.

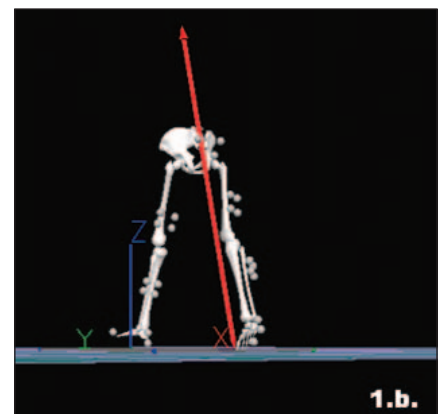
Efni og Aðferðir:

Þrettán manns með einkenni vegna

slitgigtar í hné og á leið í HS sprautumeðferð (fimm vikulegar sprautur) tóku þátt í rannsókninni. Allir þátttakendur skrifuðu undir upplýst samþykki og rannsóknin var samþykkt af vísindasiðanefnd Háskólans í Delaware. Meðalaldur var 52.9 ± 10.0 ár og BMI (Body Mass Index) var 30.1 ± 2.5 kg/m². Hver og einn var prófaður áður en meðferð hófst. Próf voru endurtekin innan þriggja vikna eftir að meðferð lauk og aftur fimm mánuðum síðar. Þrívíddar-hreyfigreining fór fram með átta myndavéla kerfi (VICON, Oxford Metrics). Úrtökutíðni var 120 Hz og miðja liðamótanna var skilgreind með kyrrstæðri kvörðun. Gengið var eftir 10 metra gangvegi og myndavélarnar námu hreyfingu með því að fylgja slóð endurskinskúlna, sem voru festar á aftanverð læri og leggi, mjaðmagrind og hvorn fót um sig (Mynd 1a). Meðaltöl af tíu gönguprófum voru notuð, gögnin voru síuð (4th order Butterworth, 6Hz low



MYND 1A HREYFIGREINING GÖNGU



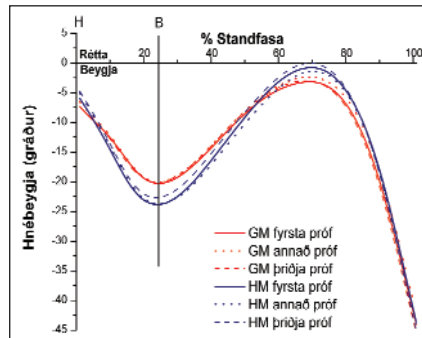
MYND 1B ÚRVINNSLA OG FRAMSETNING VISUAL 3-D

pass filter) og gangfræði (kinematics) greind með Visual 3-D hugbúnaði (C-Motion, Inc, Rockville, MD) samkvæmt stöðluðum aðferðum ('rigid body analysis' og Euler angles) (Mynd 1b). Starfræn geta var metin með spurningalista (Knee Outcome Survey (KOS)), en einnig með sex mínútna gönguprófi (6MG) og tímátöku í stigagöngu (TS). Hreyfing um hné var mæld með liðmæli og Quadriceps styrkur var metinn með jafnlengdarprófi í 90 gráðu hnébeygju með KinCom aflmæli (Chattanooga Group, Inc., Chattanooga, TN). Styrkútkoman (Newtons (N)) var kvörðuð með BMI og sett fram sem vöðvastyrkur slitgigtarmegin (GM) sem hlutfall af vöðvastyrk hinum megin (HM) (Quadriceps Index (QI)).

ANOVA dreifgreining fyrir endurtekna mælingar (repeated measures analysis of variance) með pörðum samanburði (pairwise comparison), fjölbreytugreining (multivariate analysis), línuleg aðhvarfsgreining (linear regression) og pörð t-próf voru notuð til að greina gögnin. Marktækni miðaðist við Alpha = 0.05.

Niðurstöður:

Fjölbreytugreining var notuð á tveimur tímupunktum í fyrsta fjórðungi stöðufasa göngu (hælsnerting (H) og hámarkshnébeygja (B)), en þá tekur ganglimurinn við þunga líkamans. Þessar breytur voru bornar saman milli ganglima (GM og HM) og þriggja prófunartíma. Greiningin sýndi víxlverkun milli tímupunkts standfasa og ganglims ($F=18.716$; $p=0.001$). Hreyfimörk (hreyfing frá H til B í standfasa) GM voru minni en HM á fyrsta (5.3° ; $p=0.005$), öðrum (5.2° ; $p=0.001$)



MYND 2. HREYFING UM HNÉ Í SAGITTAL PLANI Í STANDFASA GÖNGU. GM=GIGTARMEGIN, HM=HINUM MEGIN, H=HÆLSNERTING, B=MEST BEYGJA Í FYRRI HLUTA STANDFASA

og þriðja (5.2° ; $p=0.001$) próftíma. Hreyfimörk breyttust ekki marktækt yfir próftímabilið (Mynd 2).

Hreyfigeta (full rétta að mestu beygju) mæld með liðmæli var greind og kom fram víxlverkun milli ganglima ($F=29.996$; $p<0.001$) en ekki próftíma. Hnéð GM hafði að jafnaði minni hreyfigetu en HM á fyrsta (8° ; $p=0.003$), öðrum (5.2° ; $p<0.001$) og þriðja (7.2° ; $p=0.001$) próftíma, en breyttist ekki marktækt yfir próftímabilið. Meiri beygjugeta í hné við fyrstu prófun tengdist meiri bætingu KOS skors milli fyrsta og annars próftíma ($r^2=.540$; $p=0.004$). Meiri beygjugeta í hné við aðra prófun tengdist meiri bætingu KOS skors milli annars og þriðja próftíma ($r^2=.398$; $p=0.021$).

ANOVA dreifgreining fyrir endurtekna mælingar sýndi að próftími hafði marktæk áhrif á KOS skor ($F=4.65$; $p=0.02$), 6MG vegalengd ($F=12.010$; $p<0.001$) og QI ($F=5.903$; $p=0.013$) (Tafla 1).

Umræða:

Færni, metin með spurningalista og færniþrófum, mældist marktækt betri eftir sprautumeðferð með HS. Bæting KOS

skora varði ekki til þriðja próftíma og hlutfallslegur Quadriceps styrkur GM minnkaði. Samt sem áður virtust einstaklingar viðhalda aukinni færni skv marktækt meiri göngugetu út próftímann. Mæling með liðmæli sýndi skertari hreyfigetu hnés GM samanborið við HM. Þrátt fyrir skertan hreyfanleika í hnénu var góð starfræn beygjugeta til staðar GM, en hún var ekki nýtt til fulls í göngu og bætt líðan og starfræn geta leiddi ekki til breytinga í beygjuhreyfingu hnés í göngu yfir próftímabilið. Skert beygjuhreyfing í hné snemma í standfasa dregur úr fjöðrunareiginleika ganglims þegar hann tekur við líkamsþunganum (shock absorbing mechanism) og veldur því að kraftar um liðinn dreifast yfir smærri slitflöt⁶. Niðurstöður rannsókna hafa að auki bent til þess að breytt göngulag fólks með slitgigt í hné gæti leitt til meira álags á liðamót hins ganglimsins²⁸ og/eða annarra liðamóta sömu megin^{29,30}. Ástæða gæti verið til liðleika- styrktar- og göngubjálfunar jafnhliða HS meðferð. Beygjugeta í hné gæti gefið vísbendingu um hvernig einstaklingar munu svara þessarri tegund meðferðar.

Heimildir:

1. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1994;84(3):351-8.
2. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *Bmj* 2006;332(7542):639-42.
3. Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, Jannausch ML, Lachance LL, Capul DC, et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology* 2005;237(3):998-1007.
4. van der Esch M, Steultjens M, Wieringa H, Dinant H, Dekker J. Structural joint changes, malalignment, and laxity in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2005;34(4):298-301.
5. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *Jama* 2001;286(2):188-95.
6. Childs JD, Sparto PJ, Fitzgerald GK, Bizzini M, Irrgang JJ. Alterations in lower extremity movement and muscle activation patterns in individuals with knee osteoarthritis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004;19(1):44-9.
7. Deluzio KJ, Astephen JL. Biomechanical features of gait waveform data associated with knee osteoarthritis:

Tafla 1. Sjálfsmat og starfræn próf (meðaltal ± 1 staðalfrávik)

	Prófun 1	Prófun 2	Prófun 3
KOS (%)	69±13	82±9†	75±17
6MG (fet)	1877±210	1993±161†	2024±198†
QI (%)	90±13	106±20	87±19‡

† Breyting frá Prófun 1 ($p\leq 0.01$)

‡ Breyting frá Prófun 2 ($p\leq 0.01$)

- an application of principal component analysis. *Gait Posture* 2007;25(1):86-93.
8. Maly MR, Costigan PA, Olney SJ. Role of knee kinematics and kinetics on performance and disability in people with medial compartment knee osteoarthritis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2006;21(10):1051-9.
 9. Messier SP, Loeser RF, Hoover JL, Semble EL, Wise CM. Osteoarthritis of the knee: effects on gait, strength, and flexibility. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(1):29-36.
 10. Weidow J, Tranberg R, Saari T, Karrholm J. Hip and knee joint rotations differ between patients with medial and lateral knee osteoarthritis: gait analysis of 30 patients and 15 controls. *J Orthop Res* 2006;24(9):1890-9.
 11. Lewek MD, Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Control of frontal plane knee laxity during gait in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(9):745-51.
 12. Elliott AL, Kraus VB, Luta G, Stabler T, Renner JB, Woodard J, et al. Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):105-11.
 13. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? *The Knee* 2001;8(2):93-101.
 14. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Jama* 2003;290(23):3115-21.
 15. Roman JA, Chismol J, Morales M, Donderis JL. Intra-articular treatment with hyaluronic acid. Comparative study of Hyalgan and Adant. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):204-6.
 16. Nurdan K, Pinar Cakil I, Ozcan H, Hasan T, Banu K. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatology International* 2006;26(4):325-330.
 17. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006;26(10):873-8.
 18. Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3(4):269-73.
 19. Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid Compared with Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Prospective, Randomized Trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(7):1197-1203.
 20. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovich KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc(R)) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995;3(4):213-225.
 21. Paker N, Tekdos D, Kesiktas N, Soy D. Comparison of the therapeutic efficacy of TENS versus intra-articular hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized study. *Adv Ther* 2006;23(2):342-53.
 22. Jubb RW, Piva S, Beinart L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract* 2003;57(6):467-74.
 23. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3):538-45.
 24. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33(5):951-6.
 25. Theiler R, Bruhlmann P. Overall tolerability and analgesic activity of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(11):1727-33.
 26. Raynauld J-P, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;10(7):506-517.
 27. Stitik TP, Blacksin MF, Stiskal DM, Kim JH, Foye PM, Schoenherr L, et al. Efficacy and Safety of Hyaluronan Treatment in Combination Therapy With Home Exercise for Knee Osteoarthritis Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007;88(2):135-141.
 28. Mundermann A, Dyrby CO, Andriacchi TP. Secondary gait changes in patients with medial compartment knee osteoarthritis: increased load at the ankle, knee, and hip during walking. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2835-44.
 29. Shakoor N, Block JA, Shott S, Case JP. Nonrandom evolution of end-stage osteoarthritis of the lower limbs. *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3185-9.
 30. Shakoor N, Hurwitz DE, Block JA, Shott S, Case JP. Asymmetric knee loading in advanced unilateral hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1556-61.

NIH grants 1P20RR016458, RO1AR-048212, S10RR022396.

Vísindasjóður Félags Íslenskra Sjúkráþjálfara.