

*Vil hyaluronsyre (HA) kombinert med plateberiket plasma (PRP), sammenliknet med plateberiket plasma (PRP) alene, gi bedre effekt på smerte og funksjon i behandling av pasienter med kneleddsartrose?
-En systematisk oversikt og metaanalyse*



Navn: Martin Bøkestad

Antall ord: 9671

Manuellterapi teori: MANT395,

4. semester, 2022

Masterprogram i helsefag -Klinisk masterstudium i manuellterapi for fysioterapeuter Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen

Innhold

Innhold	2
Sammendrag	4
Abstract	5
1.0 Introduksjon	6
1.1 Epidemiologi	6
1.2 Etiologi	6
1.3 Patofysiologi	6
1.4 Risikofaktorer	7
1.5 Tegn og symptomer på kneleddsartrose	7
1.6 Behandling	8
1.7 Plateberiket plasma (PRP)	8
1.7.1 Hva sier forskningen om PRP?	9
1.8 Hyaluronsyre (HA)	9
1.8.1 Hva sier retningslinjene?	10
1.9 Tidligere forskning på området	10
1.10 Hensikt med oppgaven	10
1.11 Problemstilling	11
2.0 Metode	12
2.1 Valg av forskningsdesign og metode	12
2.1.1 Kvalitetsvurdering studier	14
2.1.2 Valgte utfallsmål	14
2.2 Søkestrategi	15
2.3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier	15
2.4 Valg av studier og ekstraksjon av data	15
2.5 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier	17
2.6 Analyse	17
2.6.1 Metaanalyse	17
2.6.2 WOMAC	17
3.0 Resultater	18
3.1 Søkeprosess og resultater	18
3.2 Karakteristika inkludert studier	19
3.3 Kvalitetsvurdering studier	21
3.4 Metaanalyse	23
3.4.1 Sammenfatning av resultater	23
3.4.2 Resultat av individuelle studier	23

3.4.3 Meta-analyse primære utfallsmål	23
3.4.4 Metaanalyse sekundære utfallsmål	24
4.0 Diskusjon	26
4.1 Metodediskusjon.....	26
4.1.1 Gjennomført litteratursøk og sortering av studier.....	26
4.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	27
4.1.3 Kvalitetsvurdering og bias	27
4.2 Resultatdiskusjon	28
4.2.1 Resultater WOMAC smerte	28
4.2.2. Resultater WOMAC funksjon	29
4.2.3 PRP.....	29
4.2.4 YU og mengde HA.....	30
4.2.5 Wu sammenlignet med Sun	31
5. Konklusjon	34
Referanseliste.....	35

Sammendrag

Tittel: «Vil hyaluronsyre (HA) kombinert med plateberiket plasma (PRP), sammenliknet med plateberiket plasma (PRP) alene, gi bedre effekt på smerte og funksjon i behandling av pasienter med kneleddsartrose: En systematisk oversikt og metaanalyse».

Bakgrunn: Kneleddsartrose er den vanligste formen for slitasjegikt og fører til betydelige smerter og tap av funksjon hos de det rammer. Sykdommen utvikler seg gradvis, gjerne over 10-15 år, og per dags dato finnes det ingen kur. Plateberiket plasma (PRP) har blitt brukt til mange forskjellige problemstillinger de siste tre-tre årene, inkludert sene- og leddlidelser. Når PRP brukes i forbindelse med en kneleddsartrose er tanken at dette skal akselerere formasjon av nytt bruskvev og tilheling av andre strukturer og komponenter i leddet som er påvirket gjennom den aktive artrosen. Hyaluronsyre (HA) er et meget anvendelig produkt innenfor biomedisinske tiltak og HA har over de siste tre-fire tiårene blitt brukt i behandlingen av for eksempel kneleddsartrose og er anbefalt av OARSI til bruk på pasienter med mild til moderat grad av symptomatisk kneleddsartrose. Tidligere forskning på området viser en tendens til at kombinasjonsbehandlingen PRP + HA gir bedre funksjon og mindre smerte over en lengre periode, enn det PRP gjør alene.

Metode: Et systematisk søk ble gjennomført i Medline og Embase i september 2022.

Inklusjonskriteriene var randomiserte kontrollerte studier publisert på engelsk med voksne deltakere diagnostisert med kneleddsartrose. Inkluderte studier måtte se på effektforskjellen mellom PRP+HA, sammenliknet med PRP alene, på pasienter med kneleddsartrose. Primære utfallsmål var WOMAC smerte eller vas og sekundære utfallsmål var WOMAC funksjon.

Resultater: Det ble totalt funnet 519 studier, av disse ble 5 inkludert. Totalt var det 238 deltakere som ble gitt PRP + HA og 242 som ble gitt PRP når man slo sammen de fem studiene.

Diskusjon: Metaanalysen viser en svak signifikant for kombinasjonen PRP + HA på smerte og en signifikant effekt på funksjon.

Abstract

Title: «The effects of hyaluronic acid combined with platelet rich plasma on knee osteoarthritis compared to platelet rich plasma alone. A systematic review and metanalysis».

Background: Knee osteoarthritis is the most common form of osteoarthritis and leads to pain and disability for those affected. Knee osteoarthritis is a non-curable disease that slowly progress over time. Platelet rich plasma (PRP) has been widely used for the last three decades on numerous different pathologies, joint- and tendon disorders included. When used on knee osteoarthritis the thought is that it should start a regenerative process on the cartilage and surrounding tissues in the knee joint affected by the degenerative process. Hyaluronic acid (HA) is a biomedical product widely used on different pathologies. For the last three to four decades, it has been applied on patients with knee osteoarthritis and is recommended by OARSI on patients with mild to moderate knee osteoarthritis. Current research has shown positive results in treatment of knee osteoarthritis with the combination of PRP and HA, compared to PRP alone.

Method: A systematic search was conducted in Medline and Embase in September 2022. The inclusion criteria were randomized controlled trials in English language with adults diagnosed with knee osteoarthritis. Studies that compared PRP and HA combined versus PRP alone was included. Primary outcome measures were WOMAC pain and VAS, and secondary outcome measures were WOMAC function.

Results: The systematic search revealed 519 studies, of these, five was included. In total there where 238 participants in the PRP + HA group and 242 in the PRP group in this metanalysis.

Discussion: There is a tendency towards a positive result for both WOMAC pain and WOMAC function for those receiving PRP + HA compared to PRP alone.

1.0 Introduksjon

1.1 Epidemiologi

Kneleddsartrose er den vanligste formen for slitasjegikt og fører til betydelige smerter og tap av funksjon hos de det rammer. De siste tiårene har man sett en økning i antall mennesker som utvikler kneleddsartrose. Primærårsakene rapporteres å være økt levealder, samt økende forekomst av overvekt og fedme i befolkningen (Aw et al., 2021). Det anslås at kneleddsartrose rammer ca. 250 millioner mennesker på verdensbasis, og mer enn 27 millioner mennesker i USA. Ca. 35 % av pasienter som rammes er over 65 år, og kvinner er mer utsatt enn menn. Overvektige rammes oftere enn normalvektige, og mørkhudete oftere enn hvithudete (Mora et al., 2018). Sykdommen utvikler seg gradvis, gjerne over 10-15 år, og per dags dato finnes det ingen kur (Lespasio et al., 2017).

1.2 Etiologi

Kneleddsartrose er klassifisert i to grupper basert på opprinnelse til artrosen: primær (idiopatiske/ikke traumatisk) og sekundær (vanligvis forårsaket av traume, mekaniske feilstillinger eller inflammatorisk sykdom). Forståelsen tidligere har vært at artrose er en aldersbetinget degenerering av brusk, noe vi i dag antar er feil. Nyere forskning antyder at artrose er multifaktorielt og involverer faktorer som traume, mekaniske krefter, inflammasjon, biokjemiske reaksjoner og metabolsk syndrom. Det er videre kjent at det ikke kun involverer bruskvevet. Leddbrusken har ingen innervasjon eller arteriell forsyning, hvilket betyr at den ikke er kapabel til å skape inflammasjon eller sende smertesignaler. Det antas derfor at smertene som oppleves i forbindelse med artrosen kommer fra strukturer som: leddkapsel, synovialhinnen, subkondralt bein, ligamenter og periartikulær muskulatur. Grunnen til at dette antas er at man ved progredierende artrose ser at disse strukturene får redusert funksjon og en betydelig degenerering og endringer i struktur i samme omfang som hyalin brusken (Lespasio et al., 2017).

1.3 Patofysiologi

Brusken i kneet består i hovedsak av type 2 kollagen fibre, proteoglykaner, kondrocyter og vann. I frisk brusk er det hele tiden en likevekt mellom disse komponentene sånn at en stimuli som fører til endring i brusken blir kompensert med syntetisering av nytt vev. I sykdomsprosessen ved artrose er det en overvekt av degenererende enzymer som fører til en forstyrrelse og ødeleggelse av likevekten mellom degenerasjon og produksjon. Kondrocyttene forsøker å hemme de degenerative enzymene, samtidig som de øker syntetisering av

proteoglykaner, med mål om å gjenoppnå likevekt mellom prosessene. Der degenereringen overgår kapasiteten til kondrocyttene, resulteres det i færre proteoglykaner, økt vannmengde, endringer i kollagen og etter hvert endringer i brusens egenskaper og kapasitet. Makroskopisk sees dette som sprekker, fissurer og erosjoner i leddflatene (Kisand et al., 2018).

1.4 Risikofaktorer

Alder har en sterk sammenheng med artrose. Den økte insidensen av artrose med økende alder kommer av gjentatt eksponering for forskjellige risikofaktorer over mange år og av en aldersbetinget endring og nedsatt kapasitet i leddstrukturene. Ved kneleddsartrose sees det som nevnt en sterk sammenheng med kjønn, overvekt og tidligere knetraume. Det er og observert en sammenheng mellom valgus og varus feilstillinger og utviklingen av artrose. Yrker som involverer mye knefleksjon, ser ut til å innebære en moderat risiko for å utvikle artrose og nedsatt styrke i kneekstensormuskulatur er vurdert til å være en liten risikofaktor. Risikofaktorer deles inn i modifiserbare og ikke modifiserbare. Av de nevnt ovenfor er overvekt den viktigste modifiserbare risikofaktoren (Hunter & Bierma-Zeinstra, 2019). Majoriteten av pasienter med kneleddsartrose er overvektige, og risikoen for å utvikle artrose i kneet er dobbel så høy hos overvektige som hos normalvektige. Man antar at det er to mekanismer bak økt risiko ved overvekt, disse er mekanisk stress (stress som overgår den fysiologiske kapasiteten i leddet) og endret metabolisme (økt mengde adipocytokiner som resulterer i en proinflammatorisk respons) (Georgiev & Angelov, 2019).

Messier et al., (2018) gjorde en studie der de så på vektnedgang hos eldre voksne (definert i USA som personer over 60 år). De fant ut at de som oppnådde et vekttap på 20% eller mer rapporterte 25 % mindre smerte og 25 % bedre funksjon enn de som kun gikk ned 5-10% (Messier et al., 2018)

1.5 Tegn og symptomer på kneleddsartrose

Tidlig i forløpet med kneleddsartrose er det vanligste symptomet til pasienten smerter i og rundt kneet. Smerten kan være verkende eller stikkende, konstant eller intermitterende, og intensiteten kan være alt fra ubetydelig til altopplukende. Etter hvert som sykdommen utvikler seg kan pasienten få nedsatt bevegelse, hevelse i leddet, låsningsproblematikk og sviktfølelse i kneet. Disse plagene i lag med smerte fører ofte til nedsatt gangfunksjon som igjen gir pasienten problemer med å gå trapper og utføre daglige gjøremål. Artrosen gjør leddet stivere og de som rammes kan oppleve betydelig stivhet på morgen og etter lengre inaktivitet. Stivheten går seg

som regel noe til når pasienten er i aktivitet. Ved mer langtkommen sykdom er det vanlig med hvile- og nattesmerter (Lespasio et al., 2017).

1.6 Behandling

Behandling for kneleddsartrose kategoriseres ofte som kirurgisk eller ikke-kirurgisk. Ikke-kirurgisk involverer fysioterapi, vektnedgang, smertestillende, NSAIDs og injeksjoner av kortison eller hyaluronsyre (HA). Dette er behandlinger som kan gi pasientene symptomlette og bedret funksjon, men over tid vil effekten av disse tiltakene avta etter hvert som artrosen forverres. Ved langtkommen, invalidiserende kneleddsartrose blir de kirurgiske tiltakene som osteotomi, hemiprotese eller totalprotese vurdert som aktuelle for pasienten. Valg om operasjon bestemmes ut fra egenskaper hos pasienten som for eksempel, alder, funksjon, grad av artrose og BMI (Hsu H, 2022).

1.7 Plateberiket plasma (PRP)

Plateberiket plasma (PRP) har blitt brukt til mange forskjellige problemstillinger de siste 30 årene, inkludert sene- og leddlidelser. Tanken bak bruken av PRP er at en injeksjon av en konsentrert mengde skal initiere vevsreparasjon via utslipp av vekstfaktorer, cytokiner og lysosomer, samt adhesjonsproteiner som er ansvarlig for å starte den hemostatiske kaskaden, syntetisering av nytt vev og re-vaskularisering. Vevsreparasjon deles i tre faser, inflammasjon, proliferasjon og re-modellering, og de forskjellige komponentene i plateberiket plasma er i mer eller mindre grad aktive i alle disse fasene. Tanken bak en injeksjon med konsentrert mengde PRP er at denne skal inducere en suprafysiologisk reaksjon som skal "restarte" en kronisk lidelse eller eventuelt akselerere en akutt oppstått prosess slik at vevet leges raskere. Når PRP brukes i forbindelse med en kneleddsartrose er tanken at dette skal akselerere formasjon av nytt bruskev og tilheling av andre strukturer og komponenter i leddet som er påvirket gjennom den aktive artrosen (Dai et al., 2017).

Blant fordelene med PRP er særlig den enkle fremstillingen, og at PRP er et autologt produkt uten kjente bivirkninger, sammenliknet med f.eks. kortison som har mange bivirkninger. En av ulempene med PRP er at det ikke finnes en standardisering av preparatet, og at det er store variasjoner i innhold grunnet flere forskjellige leverandører av utstyret som brukes til fremstilling av produktet (Everts et al., 2020).

1.7.1 Hva sier forskningen om PRP?

Det er delte meninger om bruken av PRP på kneleddsartrose. Dhillon et al., (2019) skriver at «PRP har tydelig demonstrert sin overlegenhet ovenfor hyaluronsyre og placebo i flere studier og at PRP uten tvil er det beste tilgjengelige alternativ for behandling av mild kneleddsartrose.» (Dhillon et al., 2019). Bennell et al., (2021) utførte en RCT der de sammenlignet PRP mot saltvann hos deltagere med mild til moderat kneleddsartrose. De så ingen signifikant forskjell på rapportert smerte hos deltagerne, eller på redusert brusktap hos de som fikk PRP sammenlignet med saltvann (Bennell et al., 2021).

1.8 Hyaluronsyre (HA)

Hyaluronsyre (HA) er et multifunksjonelt polysakkarid med høy molekylærvækt, som produseres av synoviocyter, fibroblaster og kondrocytter. HA finnes naturlig i mange forskjellige vev, men har en spesielt rik tilstedeværelse i hyalin brusk og i synovialvæsken. HA har ulike roller i funksjon og utvikling av vev. Dette inkluderer støtte og forankring for celler, regulering av cellemotilitet, differensiering, proliferering, bevegelse og migrering. HA har enestående kjemiske egenskaper, som høy viskositet, elastisitet, biologisk nedbrytbarhet, biologisk kompatibilitet, ikke-toksisitet og anti-inflammatorisk effekt. Disse egenskapene gjør HA til et meget anvendelig produkt innenfor biomedisinske tiltak og HA har over de siste 3-4 tiårene blitt brukt i behandlingen av for eksempel kneleddsartrose. Kroppens egenproduserte hyaluronsyre har liten eller ingen rolle i behandling, da den er svært vannløselig og utsatt for rask nedbrytning, som gjør at den ikke rekker å påvirke strukturene på samme vis som kunstig fremstilt HA. Syntetisk HA har blitt kjemisk modifisert, som gir bedre holdbarhet enn naturlig HA, men bevarer de samme egenskapene. Hovedfunksjonen til HA i leddet er å beskytte brusk ved å vedlikeholde de viskoelastiske egenskapene i leddet som smøring av leddflater og reduksjon av de mekaniske kreftene leddet utsettes for. Når HA blir utsatt for frie radikaler eller enkelte enzymer fører dette til nedbrytning av HA som reduserer den smørende effekten til synovialvæsken. Dette leder til økt belastning på leddflaten som over tid kan føre til slitasje og eventuelt smerte for den som rammes av kneleddsartrose. HA som injeksjonsterapi ble først prøvd i 1997 og viste god effekt sammenlignet med NSAIDs. Ved inflammasjon i leddet fører dette til redusert mengde og dårligere kvalitet på hyaluronsyren. Flere studier har sett at syntetisk HA kan redusere produksjonen av proinflammatoriske cytokiner og stimulere naturlig HA og den extracellulære matrisen som igjen beskytter kondrocyttene (Li et al., 2020). HA er et produkt som er sikkert og tolereres godt av pasientene, samtidig som det har dokumentert effekt (Chen et al., 2016).

1.8.1 Hva sier retningslinjene?

Selv om HA ikke stopper utviklingen av artrose er den likevel anbefalt av OARSI til bruk på pasienter med mild til moderat grad av symptomatisk kneleddsartrose, da forskningen viser at HA har god effekt på symptomer. PRP er ikke inkludert i de samme retningslinjene på grunn av lav kvalitet på den tilgjengelige forskningen og mangel på standardisering av PRP preparatet (Bannuru et al., 2019).

1.9 Tidligere forskning på området

I mitt søk etter litteratur ble det avdekket tre tidligere systematiske oversikter som så på kombinasjonen av PRP og HA opp mot andre injeksjonsbehandlinger for kneleddsartrose, deriblant PRP og HA som monoterapi. Baria et al., (2022) inkluderte totalt åtte artikler i sin studie, to «case series», tre komparative studier og tre RCTer. Resultatet fra denne oversikten var at PRP + HA ikke hadde signifikant bedre effekt enn PRP alene. To av de inkluderte studiene i oversikten sammenlignet kombinasjonsbehandlingen PRP + HA opp mot HA alene. Her så de en signifikant bedre effekt av kombinasjonsbehandling PRP + HA (Baria et al., 2022).

Aw et al., (2021) inkluderte 10 studier, der fire var publisert på kinesisk. Syv av studiene var RCTer, tre var retrospektive kohortstudier. Her fant de ut at deltakerne som fikk kombinasjonsbehandlingen hadde bedre utfall på IKDC, WOMAC og VAS sammenlignet med de som fikk PRP alene. På WOMAC funksjon så de en signifikant bedring for kombinasjonsbehandlingen på 3, 6 og 12 måneders oppfølging (Aw et al., 2021).

Zhao et al., (2020) inkluderte totalt syv artikler i sin meta-analyse, fem randomiserte kontrollerte studier og to kohortstudier. Resultatene deres viste at kombinasjonsbehandlingen kan ha en positiv effekt på kneleddsartrose og at de så en tendens til at kombinasjonen gir bedre WOMAC funksjon og total score, VAS og Lequesne index score etter 6 måneder sammenlignet med PRP alene. Det var ikke flere tilfeller med uønskede hendelser i kombinasjonsgruppen sammenlignet med PRP eller HA alene og alle behandlingene anses som trygge (Zhao et al., 2020).

1.10 Hensikt med oppgaven

Kneartrose er en problemstilling vi ofte møter i hverdagen som manuellterapeut. Om pasienten befinner seg tidlig i sykdomsforløpet kan man oppleve at pasienten vedlikeholder sin funksjon

med treningsterapi, og samtidig ser god effekt av analgetika som paracetamol og NSAIDs. Over tid har derimot trening og smertestillende begrenset effekt på plagene, og man vil typisk se utvikling av økte smerteplager og redusert funksjon. Det å jobbe med pasienter med mål om å utsette en eventuell operasjon er ofte frustrerende for pasient og terapeut, og pasienten har ofte et ønske om tiltak som kan bremse og eventuelt reversere den degenerative prosessen. Som fysio- og manuellterapeut har jeg erfart at mange av disse pasientene gjerne har lest eller hørt om forskjellige typer injeksjonsbehandling og ønsker å diskutere slike tiltak. Av den grunn har jeg etter hvert satt meg inn i forskningen rundt HA og PRP som injeksjonsterapi og utviklet en interesse av å se videre på denne problemstillingen nå når jeg gjennomfører min mastergrad i manuellterapi.

Det er som nevnt tidligere publisert tre systematiske oversikter om emnet, men det har siden siste publiserte metaanalyse vært publisert flere randomiserte kontrollerte studier som belyser problemstillingen. Mitt mål med oppgaven er å se om den nyere forskningen kan bidra til å gi mer sikker informasjon om PRP + HA mot PRP alene.

1.11 Problemstilling

Vil hyaluronsyre (HA) kombinert med plateberiket plasma (PRP), sammenliknet med plateberiket plasma (PRP) alene, gi bedre effekt på smerte og funksjon i behandling av pasienter med kneartrose?

2.0 Metode

2.1 Valg av forskningsdesign og metode

For å besvare min problemstilling ble det i denne studien gjort en systematisk oversikt og metaanalyse. Systematiske oversikter er en svært viktig del av forskningen og er med på å danne kunnskap som styrer valg av behandling i den kliniske hverdagen, samt at de og er med og avdekker områder av fagfeltet som trenger mer forskning (de Morton, 2009). Formålet med en systematisk oversikt er å syntetisere evidensen for å besvare en konkret problemstilling. Hvor relevant, eller hvor god en systematisk oversikt er, defineres blant annet av kvaliteten på studiene som oversikten inkluderer (Harris et al., 2013). En systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte studier regnes som gullstandard for undersøkelse av effekt ved behandling. Tanken med randomisering i et eksperimentelt forskningsdesign er at pasientene skal bli sammenlignbare på gruppenivå. Statistisk sett vil randomiseringen sørge for at ulikheter ved pasientene fordeler seg likt mellom gruppene, og tanken videre er da at en eventuell forskjell i behandlingseffekt mellom gruppene ikke kan tilskrives egenskaper ved pasientene. Ideelt «blindes» pasienten, og vet da ikke hvilken behandling han får. Ved «dobbel blinding», vet heller ikke forsøksleder hvilken behandling pasient får. Dette motvirker en eventuell påvirkning av placeboeffekten (Romunstad, 2021; Svartdal, 2022).

En metaanalyse er en objektiv og kvantitativ syntese av forskningsresultater. Når utført korrekt, er en metaanalyse anerkjent som beste evidens og ligger øverst i hierarkiet innen forskningsspørsmål på medisinske temaer (Lee, 2018). Mange publiserte studier er ofte for små, slik at funnene i en slik studie alene ikke gir tilstrekkelig evidens for en intervensjon. Ved å kombinere resultatene fra flere studier får vi en økt prøvestørrelse, og sannsynligheten for at resultatene er statistisk signifikante øker. Enkelt studier har ofte et definert utvalg, og intervensjon gjennom klare inklusjonskriterier og en bestemt behandling eller tiltak. Når studier slås sammen i en metaanalyse får vi muligheten til å se effekten av en intervensjon, eventuelt variasjoner av en intervensjon, på et større og mer variert utvalg. Om det er stor forskjell mellom intervensjoner og effekt på deltakerne gir metaanalysen videre informasjon som gjør det lettere å vurdere og oppklare hvorfor forskjellene oppstår (Deeks, 2022).

For å tolke en metaanalyse er det viktig å ha kjennskap til enkelte verdier og egenskaper i analysen. Ved å ta i bruk vektning av ulike studier i en metaanalyse forsøker man å nansere totaleffekten, og slik blir studier med et større utvalg tillagt større vekt. Dette kan forklare med

at de har en lavere standardfeil enn studier med et mindre utvalg. Standardfeilen beregnes som:
 $SE = SD / \sqrt{n}$.

Metaanalysene blir fremstilt grafisk i et forest plot hvor hver linje representerer en studie, med effektestimater markert som et punkt, mens ytterpunktene av linjen representerer konfidensintervallet. Selve metaanalysen blir fremstilt som en diamant nederst i plotet hvor bredden viser usikkerheten i estimatet. Konfidensintervallet for diamanten (total effekt) vil sammen med p-verdi vise om den totale effekten av metaanalysen er signifikant eller ikke. Den totale effekten er statistisk signifikant når konfidensintervallet ikke inneholder 0, og p-verdien $< 0,05$ (Smedslund, 2013).

Når det utføres en systematisk oversikt og metaanalyse vil det alltid være forskjell mellom de inkluderte studiene, dette kalles heterogenitet. De vanligste formene eller årsakene til heterogenitet kan deles inn i klinisk heterogenitet, som handler om forskjeller mellom deltakere, intervensjon og valgte utfallsmål. Og metodologisk heterogenitet, som handler om forskjeller i studiedesign, måleverktøy og risiko for bias. Når resultatene fra metaanalysen tolkes, er det viktig å lese av I^2 -kvadrat og I^2 verdiene. Verdien av I^2 -kvadrat test – antall frihetsgrader / verdien av I^2 -kvadrat test = I^2 . Det er disse verdiene som gir en indikasjon på graden av heterogenitet i metaanalysen. I^2 -kvadrat har lavere forklaringsverdi i en metaanalyse hvor det er få studier inkludert i analysen, og hvis disse studiene i tillegg har et lite utvalg av forsøkspersoner gir dette større usikkerhet. Dette betyr at et statistisk signifikant resultat kan tyde på utfordring med heterogenitet i analysen. Samtidig må ikke et ikke-signifikant resultat tas som et bevis på at det er ingen utfordring med heterogenitet. Dette gjør at man ved test av heterogenitet anbefaler å bruke et signifikansnivå på 10% og ikke 5% som er det vanlige når man skal teste nullhypotese om statistisk signifikans. I forhold til vurdering av I^2 testen har Deeks et al., (2022) laget en grov tolkning av denne og vurderer metaanalyser som viser 0-40% på I^2 testen til å kanskje inneha lav heterogenitet, 30-60 % kan representere moderat heterogenitet, 50-90 % kan tyde på betydelig heterogenitet og 75-100% tyder på omfattende heterogenitet (Deeks, 2022).

Det finnes både styrker og svakheter ved en metaanalyse. Den mest opplagte styrken er at sammenslåing av resultater fra flere studier kan gi en effektstørrelse som er mer presis en effekt i hvert av studiene alene. Jo flere studier som inkluderes, desto mer presis blir effektstørrelsen. Hvis metaanalysen samtidig viser en homogenitet gir den og en større ekstern validitet enn enkelt studier alene. Den største svakheten ved metaanalyser er det samme som styrken; man

opsummerer store mengder data i form av ett enkelt tall. Et kjent problem i systematiske oversikter er at resultatene forteller oss hvordan det går med gjennomsnittspasienten, og ikke hvordan det går med en spesifikk pasient. En metaanalyse forsterker dette problemet, resultatet i en metaanalyse blir et gjennomsnitt av gjennomsnittspasienten. Et annet problem ved metaanalyser er hvis det er stor heterogenitet. Da vil hensikten med å utføre en metaanalyse i verste fall kunne bortfalle (Smedslund, 2013).

2.1.1 Kvalitetsvurdering studier

I forskningen er det bevist at studier der det ikke randomiseres tilfeldig og hvor pasient, terapeut og utfallsmåler ikke er blindet, viser bedre effekt av intervensjonen enn studier der randomisering og blinding er gjennomført på en tilfredsstillende måte. Dette forteller oss at det er viktig å gjøre en metodologisk analyse av de artiklene som inkluderes i en systematisk oversikt. Studier som viser en lav metodologisk kvalitet, bør enten ekskluderes eller vektas lavere i en metaanalyse (de Morton, 2009).

Morton et al gjennomførte i 2009 en rasch-analyse av PEDro skalaen. En rasch-analyse er en sofistikert metode for å vurdere om et instrument måler kun en ting, i dette tilfellet om PEDro skalaen vurderer den metodologiske kvaliteten til studier. Konklusjonen av studien er at PEDro skalaen gir et valid mål på kvaliteten av kliniske studier (de Morton, 2009).

2.1.2 Valgte utfallsmål

The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis index (WOMAC) er et måleverktøy utviklet for pasienter med artrose i hofter og kne. Det ble utviklet for å skulle evaluere endring i pasientens symptomer og plager i forbindelse med utprøving av forskjellige behandlingsintervensjoner.

WOMAC er et spørreskjema som består av totalt 24 spørsmål fordelt på tre kategorier. *Smerte* (fem spørsmål), *stivhet* (to spørsmål) og *fysisk funksjon* (17 spørsmål).

Spørsmålene rangeres fra 0-4, 0=ingen, 1=mild, 2=moderat, 3=betydelig, 4=ekstremt. Poengene fra hver kategori slås sammen til en total WOMAC score 0-96. En høy score tyder på betydelig smerte, stivhet og nedsatt funksjon (McConnell et al., 2001).

2.2 Søkestrategi

Det ble foretatt et systematisk søk i databasene Embase og Medline (pubmed) etter relevante artikler som kunne besvare min problemstilling. Søket ble planlagt, satt opp i en PICO-modell, og deretter gjennomført i OVID. All litteratur om emnet fra oppstart av databasene frem til 29-09-2022 ble inkludert og importert til endnote der videre sortering og gjennomgang av artikler ble utført. Søkeord som ble brukt var (exp knee osteoarthritis OR knee osteoarthritis\$.mp. AND exp hyaluronic acid OR Hyaluronan\$.mp. OR Sodium Hyaluronate\$.mp. OR Hyaluronate Sodium\$.mp. AND plasma, platelet rich\$.mp. OR exp thrombocyte rich plasma OR exp platelet-rich plasma cell OR PRP\$.mp).

2.3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Hovedmålet med min oppgave var å sammenligne effekten av to behandlinger opp mot hverandre. For å sikre en høyest mulig kvalitet på min metaanalyse var det viktig at studiene som ble inkludert var av høy kvalitet, av denne grunn var det kun randomiserte kontrollerte studier som ble inkludert. Andre inklusjonskriterier var at pasienten måtte ha diagnosen kneartrose, være menneske og at studien var publisert på engelsk. Studiene måtte ha enten VAS eller WOMAC som primære- eller sekundære utfallsmål.

Eksklusjonskriterier var andre studiedesign enn RCT, andre diagnoser enn kneartrose, dyrestudier og studier publisert på andre språk enn engelsk. Studier som ikke hadde VAS eller WOMAC som primære- eller sekundære utfallsmål ble og ekskludert.

2.4 Valg av studier og ekstraksjon av data

Studier ble vurdert opp mot inklusjons- og eksklusjonskriterier av studieforfatter og inkluderte studier ble analysert samtidig som relevant data ble ekstrahert. Data som ble ekstrahert inkluderte; forsteforfatter, publikasjonsår, antall pasienter, alder, BMI, kjønn, Kellgren-Lawrence radiologisk klassifisering, oppfølgingsperiode og utfallsmål. Se tabell 1.

Tabell 1. Oversikt inkluderte studier

Forfatter, år.	Studie design	Totalt antall pasienter	Antall pasienter		Alder		BMI		Kjønn (K:M)		K-L score/grad (1:2:3:4)		Oppfølgingsperiode	Utfallsmål
			PRP + HA	PRP	PRP + HA	PRP	PRP + HA	PRP	PRP + HA	PRP				
Lana et al., 2016	RCT	105*	33	36	62±6.1	60.9±7	29.2±7.31	27,4±6.89	27:6	29:7	5:14:14:0	9:14:13:0	12 måneder	WOMAC, VAS
Yu et al, 2018	RCT	360**	96	104	46.2±8.6	46.5±7.5	-	-	46:50	54:50	-	-	12 måneder	WOMAC
Sun et al., 2021	RCT	78	39	39	60.6±8.4	58.4±8.1	-	-	18:21	22:17	0:39:0:0	0:39:0:0	6 måneder	VAS, WOMAC, Lequesne, SLS
Xu et al., 2021	RCT	122***	48	40	57.9±4.1	56.9±4.2	21.5±2.5	22.5±2.3	20:8	20:10	0:25:23:0	0:19:21:0	24 måneder	VAS, WOMAC, Lequesne, Lysholm
Wu et al., 2022	RCT	45	22	23	62.2±1.5	61.3±1.4	26.3±0.9	25.5±0.7	18:4	18:5	12:5:5:0	13:6:4:0****	12 måneder	WOMAC, VAS, Biodex balance system

*36 pasienter fikk kun HA

** 88 pasienter fikk kun HA, 72 pasienter fikk kun placebo.

***34 pasienter fikk kun HA.

**** I denne studien er det benyttet Ahlbacks gradering av artrose.

2.5 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Inkluderte studier ble vurdert i Pedro-skalaen, som består av 11 spørsmål som vurderer metodologisk kvalitet. Spørsmål 2-9 vurderer studienes interne validitet, spørsmål 10-11 vurderer om studiene har nok statistisk informasjon til tolkning. Pedro skalaen graderes fra 0-10. Har studien 7/10 eller høyere vurderes studien til å ha høy metodologisk kvalitet, 5-6/10 anses som moderat kvalitet og studier som har 4/10 eller mindre har en dårlig metodologisk kvalitet (Anwer et al., 2016; Fernandez et al., 2015)

2.6 Analyse

2.6.1 Metaanalyse

Utførelse av en metaanalyse og det å sikre presisjon og korrekthet i denne krever erfaring og kompetanse. Metaanalysen i denne studien ble derfor utført av en tredjepart med utdanning innen statistikk og relevant erfaring innen forskning med blant annet metaanalyser.

2.6.2 WOMAC

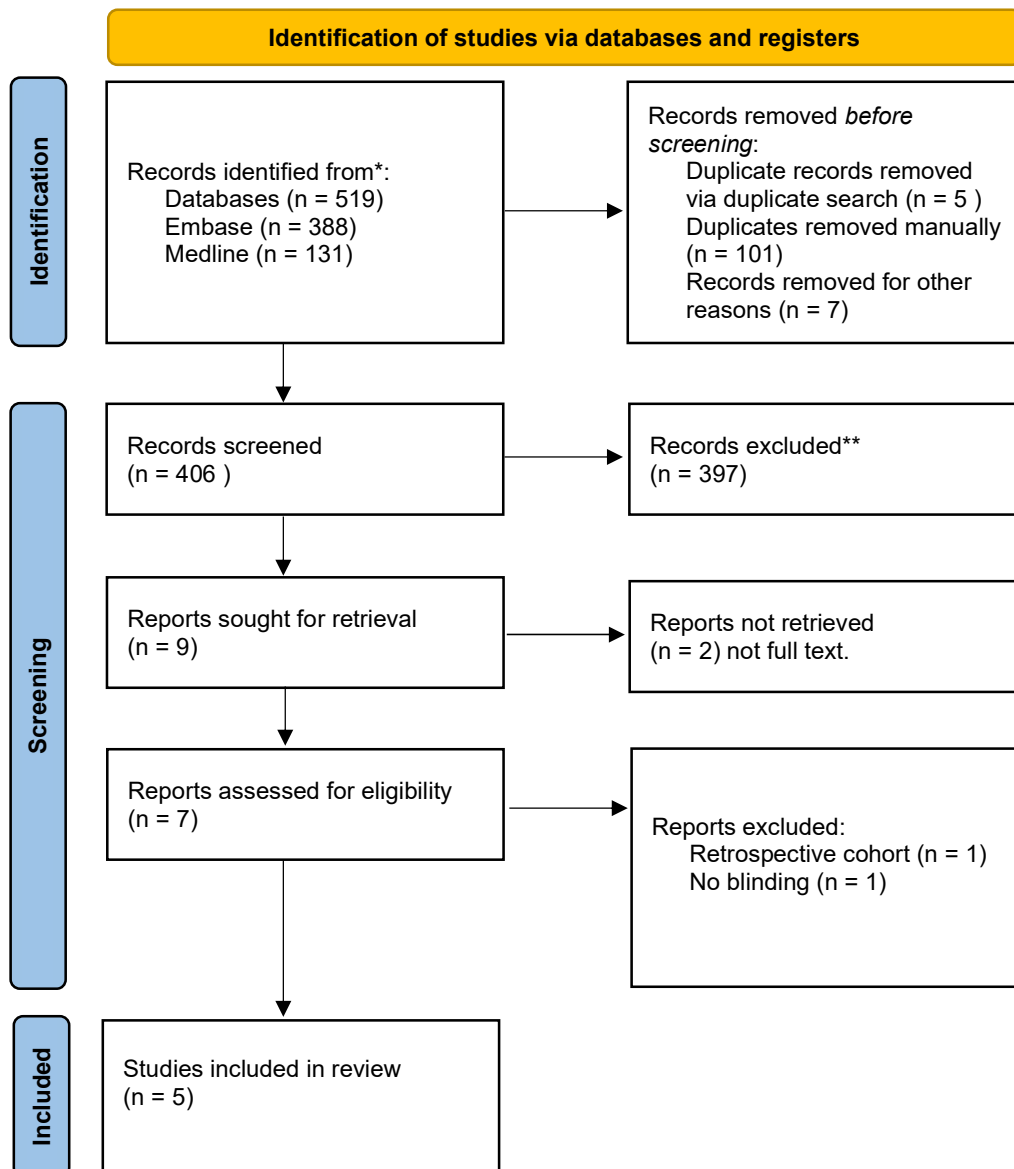
Som nevnt er WOMAC valgt som utfallsmål i denne metaanalysen. Jeg har valgt WOMAC-smerte som primært utfallsmål og WOMAC-funksjon som sekundært utfallsmål.

3.0 Resultater

3.1 Søkeprosess og resultater

Det systematiske søket i Embase og Medline avdekket 519 artikler som ble importert til endnote. Etter fjerning av duplikater og tomme kilder var det igjen 406 artikler til vurdering av tittel og abstrakt. Gjennomgang av tittel og abstrakt førte til at nye 397 artikler ble ekskludert på grunn av forskningsdesign, andre intervensjoner, kontrollgrupper og forskning på dyr. Av de ni artiklene som var igjen til fulltekst analyse ble to ekskludert da de ikke var mulig å oppdrive i fulltekst. De siste syv artiklene ble gjennomgått i fulltekst og to nye artikler ble ekskludert på grunn av forskningsdesign og ingen beskrivelse av blinding av verken pasient, terapeut eller utfallsmåler. Søke og screenings prosessen kan sees i figur 1.

Figur 1



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

3.2 Karakteristika inkludert studier

I de fem inkluderte studiene var det til sammen 710 deltakere. I studiene fra Wu et al., (2022) og Sun et al., (2021) var det kun PRP som ble sammenlignet med PRP kombinert med HA. I studiene fra Lana et al., (2016) og Xu et al., (2021) var det tre behandlingsgrupper der den ene kontrollgruppen fikk HA alene, den andre fikk PRP alene og den siste fikk PRP+HA. I studiet fra Yu et al., (2018) var det fire grupper, i tillegg til to grupper med PRP og PRP + HA var det en gruppe som fikk HA alene og en gruppe fikk kun placebo. Totalt var det 238 deltakere som ble gitt PRP og HA og 242 som ble gitt PRP når man slo sammen de fem studiene. Studiene hadde deltakere fra 22-79 år og overvekt av deltakerne var kvinner, 59.17 % i PRP og HA gruppen og 61.64% i PRP gruppen. Det ble ikke spesifisert i studiene hvilken etnisitet deltakerne hadde, men et av studiene var fra Brasil, to fra Taiwan og to fra Kina og det ble derfor antatt av studieforfatter at deltakerne hadde opprinnelse fra Sør-Amerika og Asia. I fire av studiene ble deltakerne gitt PRP og hyaluronsyre på samme tidspunkt, mens i studien fra Wu et al., (2022) ble hyaluronsyre gitt en uke etter PRP. Pasientene fikk i 1-8 injeksjoner, enten ukentlig eller annen hver uke i opptil 8 uker, se tabell 2 (Lana et al., 2016; Sun et al., 2021; Wu et al., 2022; Xu et al., 2021; Yu et al., 2018).

Alle deltakerne i studiene var vurdert radiologisk med Kellgren-Lawrence klassifisering (K-L) eller med Ahlbacks klassifisering. Begge er måleverktøy som brukes innenfor medisin og forskning for å fastslå grad av kneartrose. Røntgenbilder av knær blir vurdert og graderingen for K-L er fra 0-4, der 0 betyr ingen antydning til artrose og grad 4 er alvorlig grad av artrose (Kohn et al., 2016). Ahlback graderes fra 0-5, der 0 er ingen artrose og 5 er alvorlig grad av artrose (Galli et al., 2003). Deltagerne i de inkluderte studiene graderes fra 1-3 både på K-L og Ahlback's skala. Dette betyr at behandlingen i de inkluderte studiene ble utført på deltakere med lav til moderat kneartrose, se tabell 1.

Tabell 2. Type PRP og sammensetning, type hyaluron og mengde, antall injeksjoner, behandlingsintervall.

Forfatter, år.	Studiedesign	Prosedyre	Sammensetning PRP + HA (ml/mg)	Sammensetning PRP (ml)	Totalt antall injeksjoner	Behandlingsintervall
Lana et al., 2016	RCT	Leukocyttrik PRP ble benyttet. HA preparatet hadde høy molekylær vekt og ingen krysskoblinger. PRP og HA ble satt samtidig.	5ml + 20 mg	5ml	3	2 uker
Yu et al., 2018	RCT	Type PRP eller HA er ikke beskrevet. PRP og HA ble satt samtidig.	8 ml + 0.2 mg	8 ml	8	Ukentlig
Sun et al., 2021	RCT	Leukocyttrik PRP ble benyttet. HA preparat med krysskoblinger og høy molekylær vekt. PRP og HA ble satt samtidig.	3ml + 60 mg	3ml	1	-
Xu et al., 2021	RCT	Leukocyttrik PRP ble benyttet. HA preparat med høy molekylær vekt. PRP og HA ble satt samtidig.	4ml + 20 mg	4ml	3	2 uker
Wu et al., 2022	RCT	Leukocyttrik PRP ble benyttet. HA preparat med krysskoblinger og høy molekylær vekt. PRP ble satt en uke før HA.	3.5-4ml + 60 mg	3.5-4ml	1	-

3.3 Kvalitetsvurdering studier

I forbindelse med kvalitetsvurderingen av inkluderte studier ble det søkt i Pedro databasene etter evalueringer av disse, men ingen av studiene hadde blitt vurdert tidligere. Alle inkluderte studier ble derfor evaluert av studieforfatter alene. Tre av de inkluderte studiene ble vurdert til en høy metodologisk kvalitet, henholdsvis 7/10 (Xu et al., 2021), 7/10 (Wu et al., 2022), og 8/10 (Sun et al., 2021). De resterende to studiene ble vurdert til en moderat metodologisk kvalitet, henholdsvis 5/10 (Lana et al., 2016) og 5/10 (Yu et al., 2018). Gjennomsnittlig Pedro score på de fem studiene blir 6.4, noe som betyr en moderat metodologisk kvalitet på de inkluderte studiene. Vurderingene av de inkluderte studier kan sees i tabell 3.

Tabell 3

Article	Eligibility criteria	Random allocation	Consealed allocation	Baseline similarity	Blind subject	Blind therapist	Blind assessor	85% completed study	Intention to treat analysis	Comparison key outcome	Point and variability measures	Total score
Lana et al., 2016	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	5/10
Yu et al., 2018	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	5/10
Sun et al., 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8/10
Xu et al., 2021	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	yes	7/10
Wu et al., 2022	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	7/10

3.4 Metaanalyse

3.4.1 Sammenfatning av resultater.

De inkluderte studiene varierer i forhold til hvor hyppig og hvor lenge deltagerne ble fulgt opp etter intervensjonen. Det ble gjort en sammenfatning av tilgjengelig data og utført en metaanalyse på de resultater hvor dette var aktuelt. I denne studien var smerte (WOMAC pain og VAS) valgt som primært utfallsmål, mens funksjon (WOMAC) var valgt som sekundært utfallsmål.

3.4.2 Resultat av individuelle studier.

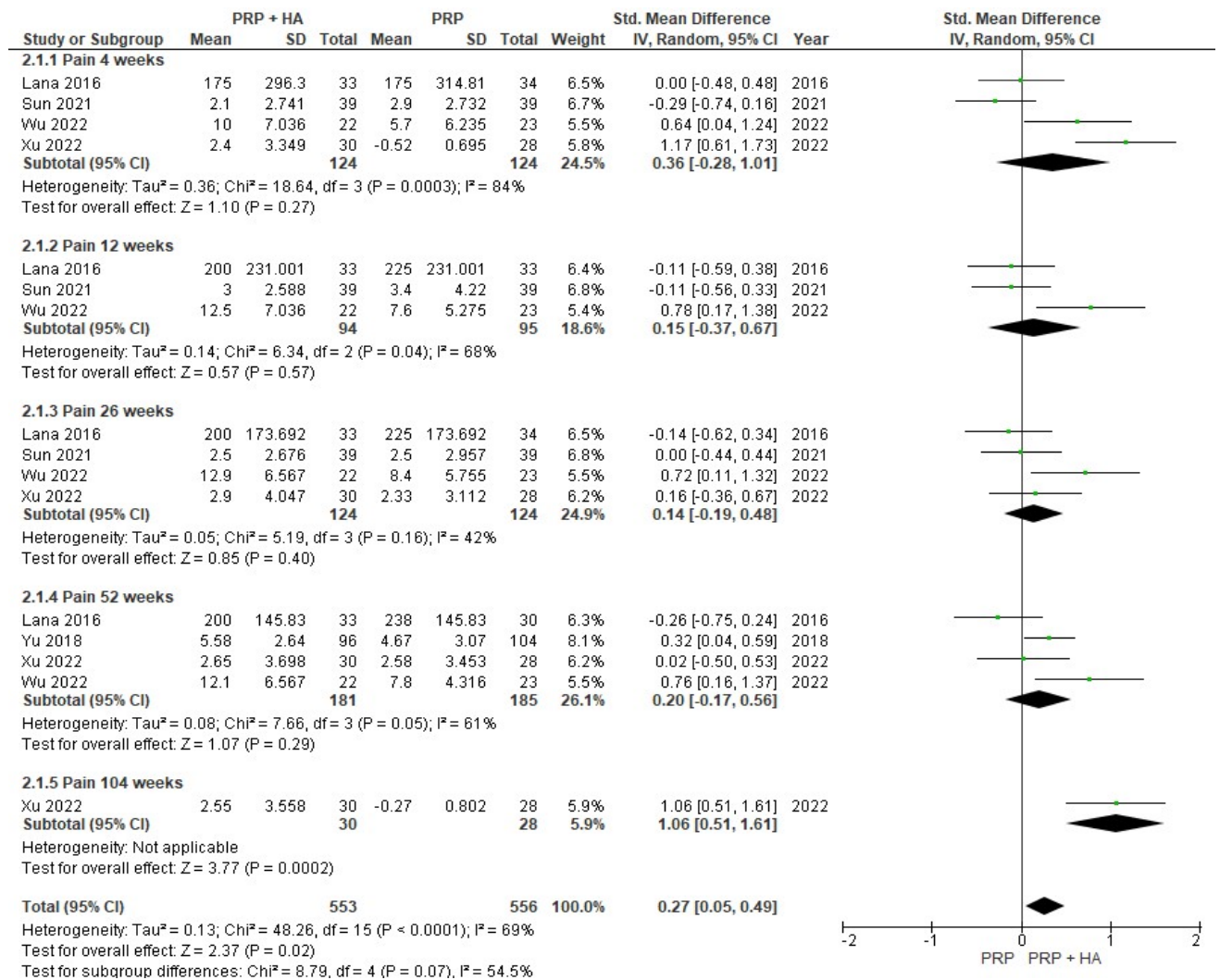
Hvordan hver enkelt studie scorer i metaanalysen på smerte og funksjon kan sees i Forrest plot for smerte (figur 2) og funksjon (figur 3).

3.4.3 Meta-analyse primære utfallsmål

WOMAC pain var valgt som primært utfallsmål. I studien fra Xu et al., (2021) var verdiene fra WOMAC slått sammen i en WOMAC index der smerte, stivhet og funksjon vurderes samlet. På grunn av dette valgte vi å benytte oss av VAS-målingene i fra denne studien. Verdiene i denne studien var videre presentert i graf og ble ekstrahert av en tredjepart. Ved å ta med VAS verdiene til Xu et al., (2021) ble alle de fem studiene inkludert i en metaanalyse på smerte, se figur 2.

Metaanalysen er basert på en «random-effects modell», hvor det er blitt subgruppert på følgende tidspunkt: 4 uker, 12 uker, 26 uker, 52 uker, og 104 uker. Vi ser av Forrest plot (smerte) at de ulike subgruppene er vektlagt ulikt. Dette skyldes blant annet at antall studier varierer imellom periodene, som igjen fører til at antall testpersoner er forskjellig for periodene. Vi ser for eksempel at den studien som er vektlagt høyest er Yu et al., (2018) med 8.1% (se subgruppe 1.1.4). Dette skyldes at dette er studien med størst utvalg som gir lavest standardfeil og derfor blir vektlagt høyest i metaanalysen.

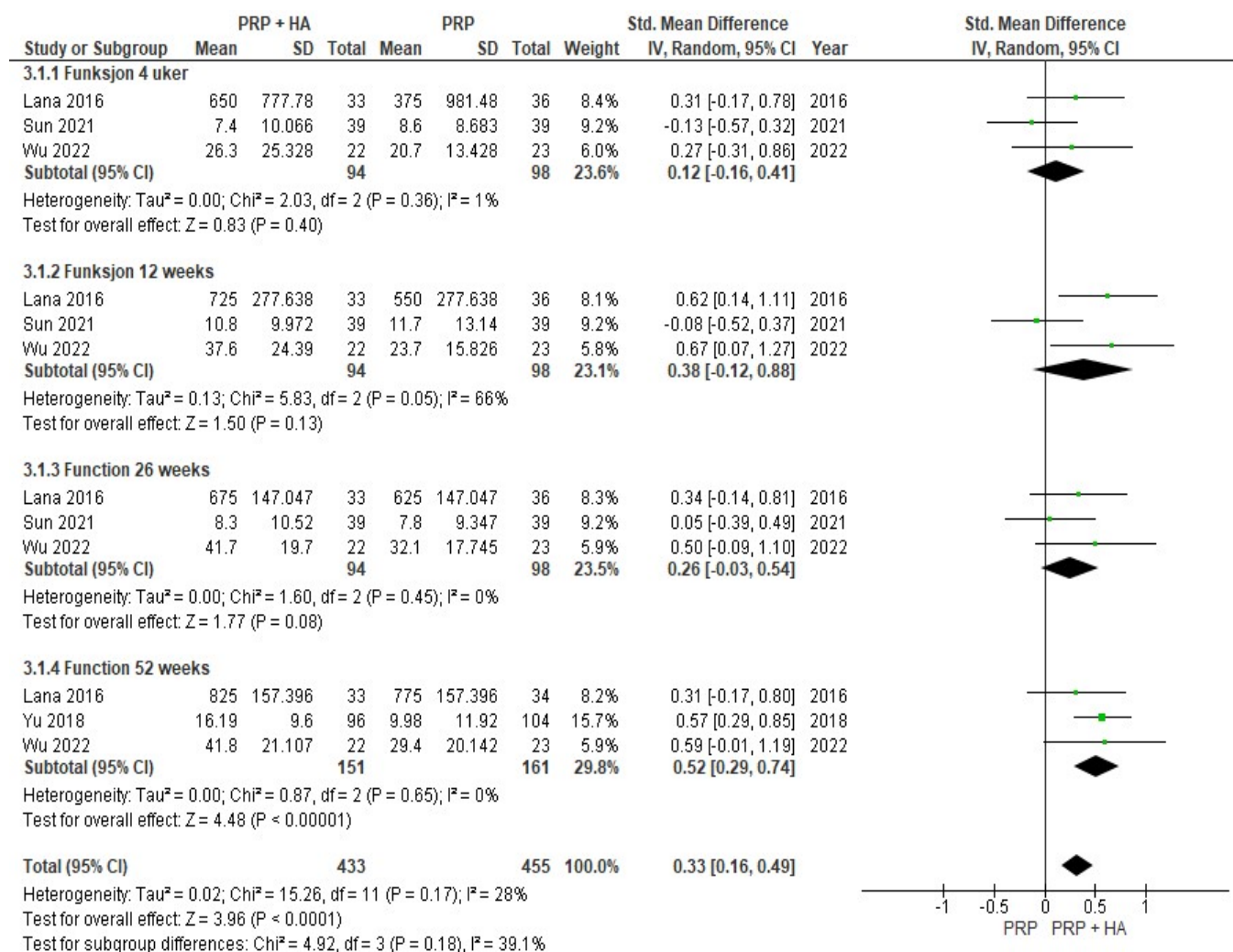
Figur 2



3.4.4 Metaanalyse sekundære utfallsmål

WOMAC-funksjon var valgt som sekundært utfallsmål. Som nevnt var verdiene for WOMAC slått sammen til en total score i Xu et al., (2021) sin studie og av denne grunn ble målingene fra denne studien ikke inkludert i metaanalysen på funksjon. Dette betyr at 4 av 5 studier er med i metaanalysen på WOMAC funksjon. Metaanalysen er basert på en «random-effects modell», hvor det er blitt subgruppert på følgende tidspunkt: 4 uker, 12 uker, 26 uker, og 52 uker. Vi ser av forest plot (funksjon) at de ulike subgruppene er vektlagt forskjellig. Dette skyldes blant annet at antall studier varierer imellom periodene, som igjen fører til at antall testpersoner er forskjellig for periodene, se figur 3.

Figur 3



4.0 Diskusjon

I de senere år er det publisert en betydelig mengde forskning som viser at intraartikulære injeksjoner med enten PRP eller HA alene kan fungere smertelindrende og gi bedre funksjon hos pasienter med kneleddsartrose. Shoma et al., (2021) sammenlignet HA mot PRP, begge behandlingene viste effekt, men PRP viste signifikant bedre effekt enn HA (Shoma et al., 2021). Kon et al., (2011) observerte det samme i sin studie der PRP viste signifikant bedre effekt enn HA. De deltakerne hvor det ble observert størst/best effekt av PRP var hos de yngre enn 50 år med milde artrose endringer i kneleddet (Kon et al., 2011).

Da forskningen har vist at både PRP og HA har signifikant effekt på smerte og funksjon hos de med kneleddsartrose har det etter hvert blitt spekulert i om det å kombinere PRP og HA vil føre til en signifikant bedring sammenlignet med HA eller PRP alene. Eksperimentelle studier har vist at kombinasjonen av PRP og HA har ført til økt celle migrering i senevev- og synovialhinne sammenlignet med PRP alene. Det har og blitt sett en økt proliferering av kondrocytter og større evne til reparasjon av brusk hos dem som har fått kombinert behandling (Zhao et al., 2020).

Tidligere systematiske oversikter og metaanalyser som ser på kombinasjonen av PRP og HA versus PRP viser en tendens til at kombinasjonsbehandlingen er bedre enn PRP alene, spesielt over tid da vi ser signifikant forskjell på de to behandlingene fra 6 måneder og utover (Aw et al., 2021; Zhao et al., 2020)

4.1 Metodediskusjon

4.1.1 Gjennomført litteratursøk og sortering av studier

I en ideell gjennomføring av en systematisk oversikt blir det gjort litteratursøk i alle relevante eksisterende databaser. Dette blir særdeles sjeldent utført av årsaker relatert til tidsbruk og ressurser. Ifølge Kang (2016) kan man grovt dele et systematisk søk inn i et minimum, et standard, og et ideelt utført søk. Et minimumssøk inkluderer Medline (pubmed), Embase og Central. Et standard søk inkluderer også databaser som Web of Science, Dare, Cinahl, og Psychinfo. Et ideelt søk inkluderer i tillegg til de nevnte; konferansemateriell, grå litteratur, upubliserte studier og pågående kliniske studier (Kang, 2016).

Denne masteroppgaven er begrenset både i forhold til tidsbruk og omfang, og av denne grunn ble det kun søkt i to databaser. Det å snevre inn og begrense søket til kun to databaser gjør det sannsynlig at relevante artikler blir oversett og utelatt og er derfor en mulig feilkilde i forhold til utfall og tolking av mine resultater.

Sortering og vurdering av artiklene i denne systematiske oversikten ble gjort av studieforfatter alene og utgjør en risiko for bias, selv om oppgavens inklusjons- og eksklusjonskriterier ble vurdert og fulgt for hvert av de inkluderte studiene. Vanlig prosedyre ved litteratursøk er at to personer går gjennom og vurderer studier opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Dette gjør de uavhengig av hverandre. Ofte er det etterpå en tredje person som sammenligner resultatene til de andre og videre avgjør hvilke studier som skal inkluderes i en forskningsartikkel. Ved å gjøre dette reduseres risikoen for bias (Zhao et al., 2020).

4.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I mitt systematiske søk etter relevante artikler var det to studier som ble ekskludert, da verken studieforfatter eller bibliotekar ved biblioteket for medisin ved UIB klarte å finne disse i fulltekst. Det hadde vært mulig å prøve å kontakte de som hadde utført studiene direkte, men dette ble ikke gjort på grunn av begrensninger i denne oppgavens omfang. Ved å kontakte forfatterne ville en eventuell risiko for publikasjonsbias blitt redusert.

Dette studiet inkluderte kun studier som var publisert på engelsk. Dette fører til en seleksjonsbias og en fare for at man utelukker relevante studier. Hvis man ser på Aw et al., (2021) sin systematiske oversikt ble flere kinesiske studier inkludert, og dette påvirket resultatet i studien i positiv retning for PRP + HA (Aw et al., 2021)

4.1.3 Kvalitetsvurdering og bias

Som ved sortering og vurdering av studier opp mot inklusjons- og eksklusjonskriterier ble kvalitetsvurdering av inkluderte studier utført av studieforfatter alene. Dette betyr at risikoen for bias øker da det er større sjans for at studieforfatter over- eller undervurderer studier ut fra ønske om at intervensjon eller kontrollgruppe skal komme bedre ut i denne analysen sammenlignet med den andre. Armijo-Olivo et al., (2015) gjorde en analyse der de sammenlignet PEDro's analyse verktøy opp mot Cochrane's RoB tool. Ikke overraskende var det en betydelig forskjell mellom de to analyseverktøyene når det gjaldt kvalitet på inkludert litteratur. De sammenlignet de to analyseverktøyene og fant ut at PEDro vurderte 60% av studiene de inkluderte i testen til å inneha god metodologisk kvalitet. Cochrane RoB tool ekskluderte en betydelig del av disse studiene da de ikke møtte kvalifikasjonskravene som stilles i forhold til tilfeldig og skjult tildeling, og blinding av utfallsmåler. Tidligere studier har bevist at disse kvalifikasjonskravene kan ha en betydelig påvirkning på vurderingen av behandlingseffekt, med en overestimering på 5-30%. I studier der tilfeldig og skjult tildeling ikke har vært adekvat, og studier med utilstrekkelig blinding har det blitt sett en overestimering av behandlingseffekt fra 9-44%. Ved feilvurdering av behandlingseffekt kan dette lede til misvisende konklusjoner i systematiske oversikter og metaanalyser. Dette fører igjen til at

resultater fra slike oversikter kan føre til en uheldig praksis da resultatene blir oppfattet og vurdert som valide. Konklusjonen fra Armijo-Olivo et al., (2015) var at Cochrane RoB tool var et bedre verktøy for å vurdere kvaliteten av studier enn PEDro og de anbefaler derfor at dette anvendes i vurdering av studier som skal inkluderes i en metaanalyse. I denne studien er alle inkluderte studier kun vurdert opp mot PEDro-score. Basert på informasjonen fra studien til Arjimo-Olivo et al., (2015) kan det tyde på at de inkluderte studiene kan være overvurdert i forhold til kvalitet og videre være en risiko for bias (Armijo-Olivo et al., 2015).

Av de inkluderte studiene var det tilfeldig tildeling i alle studiene, men det var kun i studiet fra Sun et al., (2021) at det var skjult tildeling. Det at det ikke er skjult tildeling i fire av fem studier kan være en mulig feilkilde som påvirker resultatet i de artiklene det gjelder. I forhold til randomisering er terapeutene ikke blindet i noen av studiene, utfallsmåler er blindet i alle studiene utenom studien fra Yu et al. (2018) og alle deltakerne er blindet bortsett fra de i studien til Sun et al., (2021). Det at pasientene ikke er blindet i studien til Sun et al., (2021) vurderes som en betydelig feilkilde. Hróbjartsson et al.,(2014) gjennomførte en systematisk oversikt der de så på bias i studier hvor pasient ikke var blindet. De konkluderte med at det er uttalt fare for bias i studier hvor pasienten ikke blir blindet og der utfallsmålene er pasientrapporterte (Hróbjartsson et al., 2014). I studien fra Yu et al. (2018) er ikke utfallsmåler blindet, dette er uheldig da utfallsmåler kan velge å se bort fra, eller eventuelt feil rapporterer, funn for å påvirke resultatet i en studie i en ønsket retning. I studien til Hróbjartsson et al., (2012) bekrefter de at studier med binære utfallsmål der utfallsmåler ikke er blindet skaper betydelig bias og øker odds ratio med 36 % (Hróbjartsson et al., 2012).

4.2 Resultatdiskusjon

4.2.1 Resultater WOMAC smerte

Totalt sett tyder metaanalysen for smerte på en signifikant fordel for PRP + HA i forhold til PRP med standard mean difference (SMD) = 0.27 med 95% konfidensintervall [0.05, 0.49], og P-verdi = 0.02. I2 testen viser 69%, som tyder på en betydelig heterogenitet i metaanalysen. Dette gjør at resultatet av metaanalysen må tolkes med forsiktighet. I tillegg tyder de totale resultatene for subgruppene per 4 uker, 12 uker, 26 uker og 52 uker ikke på signifikant fordel for PRP + HA sammenlignet med PRP alene. Årsaken til at metaanalysen totalt sett tyder på statistisk signifikant fordel for PRP + HA, er at Xu et al., (2021) per 104 uker tyder på en sterk signifikant fordel for PRP + HA. Når det gjelder Xu et al, (2021) har verdiene blitt hentet ut med måling av graf, slik at den skiller seg fra de øvrige studiene hvor testresultatene er blitt presentert i egne tabeller og er derfor en mulig feilkilde som må tas hensyn til.

Vi ser av forest-plotet at p-verdien reduseres fra 0,40 til 0,30 fra subgruppe, 26 uker, til subgruppe, 52 uker. Dette kan tyde på at effekten av PRP + HA blir sterkere når behandlingstiden øker, men effekten blir først signifikant når Xu et al., (2021) inkluderes per 104 uker. Det at det kun er Xu et al., (2021) som har målinger ved 104 uker er en svakhet, slik at resultatet må tolkes med forsiktighet, og kunne ha vært annerledes hvis de andre studiene hadde målinger ved samme tidsintervall.

4.2.2. Resultater WOMAC funksjon

Metaanalysen på funksjon tyder på en sterk signifikant fordel for PRP + HA i forhold til PRP med standard mean difference (SMD) = 0.33 med 95% konfidensintervall [0.16, 0.49], og en P-verdi mindre enn 0.00001. I^2 testen viser 28%, som tyder på en liten til moderat heterogenitet i metaanalysen. Dette tyder på at resultatet fra metaanalysen kan ha en signifikant betydning, men grunnet at analysen inneholder få studier og et lite utvalg må resultatet tolkes med en vis grad av forsiktighet. Vi ser av forest-plotet at de totale resultatene for subgruppene per 4 uker, 12 uker og 26 uker ikke tyder på signifikant fordel for PRP + HA sammenlignet med PRP alene, men vi ser at p-verdien reduseres gradvis fra subgruppe 4 uker til subgruppe 26 uker (p-verdien reduseres fra 0.40 til 0.08). Dette kan igjen tyde på PRP + HA gir en bedre effekt på funksjon når behandlingstiden øker. Vi ser at etter 52 uker tyder metaanalysen på en signifikant fordel for PRP + HA i forhold til PRP med en standard mean difference (SMD) = 0.52 med 95% konfidensintervall [0.29, 0.74], og en p-verdi mindre enn 0.00001. Testen for heterogenitet etter 52 uker viser en I^2 verdi på 0%, som tyder på ingen heterogenitet i metaanalysen, men som nevnt i metode kan ikke en lav I^2 verdi tas som et bevis på at det ikke er heterogenitet i analysen. Videre er det viktig å huske at det være en utfordring med heterogenitet når analysen har få studier og et lavt antall deltakere i studiene. Likevel er dette resultatet med på å forsterke inntrykket av at effekten av PRP + HA er fordelaktig når behandlingstiden øker.

4.2.3 PRP

Fadadu et al., (2019) har gjort en studie der de så på de forskjellige PRP prosedyrene og fremstillingen av PRP preparatet utført av de forskjellige produsentene. Hos mennesker varierer mengden plater i blodet fra 150 000/ μ L - 450 000/ μ L pr ml. I denne studien har de tatt utgangspunkt i at vi har en baseline på 200 000/ μ L med blodplater pr ml blod og forholdt seg til en definisjon der PRP beskrives og skal inneholde minimum 1 000 000/ μ L pr ml, som da betyr fem ganger høyere innhold enn i vanlig blod (Fadadu et al., 2019).

Totalt ble 33 systemer og protokoller analysert i denne studien og kun elleve produserte et produkt som hadde 1 000 000/ μ L eller mer. Videre så de at det var kun ti systemer som produserte et produkt som inneholdt fem ganger mer plater enn pasientens blod ved baseline. Det var også tre systemer og protokoller som resulterte i et PRP produkt med mindre plater enn blod ved baseline (Fadadu et al., 2019).

Ved en gjennomgang av de inkluderte studiene i denne metaanalysen viser det seg at det brukes forskjellige systemer i fremstillingen av PRP bortsett ifra studiene til Sun et al., (2021) og Wu et al., (2022) som begge bruker PLTenus PLUS fra TCM Biotech international corp. Taiwan. Det at studiene produserer PRP med forskjellige systemer og protokoller gir meg en stor utfordring i hvordan jeg skal tolke og vektlegge mine funn, da det er stor sannsynlighet for at PRP produktene som er anvendt på deltakerne varierer stort i antall blodplater. Det at det er stor sannsynlighet for forskjeller mellom PRP produktene fører til en betydelig bias i resultatene i denne metaanalysen.

4.2.4 YU og mengde HA

Ved behandling av kneleddsartrose har det vært konsensus om at pasienten skal ha en injeksjon på 2ml/20mg HA ukentlig i tre uker. Siden 2004 har det blitt foreslått injeksjoner med 3ml/60mg HA som et alternativ, mest av praktiske og økonomiske årsaker da pasienten kun trenger å møte til konsultasjon en gang i stedet for tre (Baron et al., 2018). I forhold til disse anbefalingene må vi stille et stort spørsmåltegn bak Yu et al., (2018) som kun har anvendt 0.2mg per injeksjon, noe som er betydelig mindre enn anbefalt. Selv om de setter åtte injeksjoner over åtte uker, er likevel den totale mengden HA på kun 1.6 mg. Dette stiller videre spørsmål om effekten vi ser ved 52 uker i Yu et al., (2018) ville vært mer signifikant om deltakerne fikk en standardisert dose HA.

Deltakerne i studien til Yu et al., (2018) er de som får flest injeksjoner og størst dose med PRP, totalt åtte injeksjoner med 8ml PRP. Resultatene ved 52 uker viser en svak signifikant effekt på smerte og en signifikant effekt på funksjon. Med tanke på at dosen HA er svært liten er det sannsynlig at effekten som sees etter 12 måneder kommer av andre årsaker enn tilførselen av HA. I studien til Yu et al., (2018) er det ingen informasjon om grad av artrose, men de har det klart yngste utvalget i denne metaanalysen, med en gjennomsnittsalder på 46.5 år i PRP og PRP + HA gruppene. I Kon et al., (2011) sin studie ble PRP sammenlignet med HA. De fant ut at PRP hadde bedre effekt på smerte og funksjon enn HA, og at PRP ga bedre effekt over tid. Det

som er mest interessant med denne studien er at de så at PRP hadde betydelig bedre effekt på yngre deltakere med en liten grad av artrose sammenlignet med eldre med en mer langtkommen artrose (Kon et al., 2011).

I studien til Yu et al., (2018) kommer det ikke tydelig frem hvorfor de har valgt å bruke 8 ml PRP annet enn at de forsøkte større doser og fant ut at injeksjoner over 8 ml ga flere bivirkninger enn mindre doser. De mest vanlige bivirkningene var hypertensjon og proteinuri. Men ved høyere doser enn 8 ml så de og bivirkninger som diare, oppkast, utslett, forstoppelse og perifere ødem i tillegg (Yu et al., 2018)

Det at PRP + HA og PRP gruppene i Yu et al., (2018) sin studie har et utvalg med gjennomsnittlig lav alder kan gi grunn til å anta at de har en mindre grad av artrose enn utvalgene i de andre inkluderte studiene i denne metaanalysen, som har utvalg med en gjennomsnittsalder på ca. 60 år. Dette kan forklare hvorfor studien har en signifikant effekt både på smerte og funksjon, men likevel forklarer ikke dette forskjellene mellom gruppen som fikk PRP og gruppen som fikk PRP + HA i studien. Studien sier ingenting om BMI på deltakerne og dette kan være en mulig feilkilde som fører til at gruppen med PRP + HA kommer bedre ut sammenlignet med PRP, det kan også være at PRP + HA gruppen tilfeldigvis har hatt en gruppe deltakere som har vært mer fysisk aktiv enn gruppen med PRP, eller det kan faktisk være at dosen med HA har vært tilstrekkelig som da stiller spørsmål ved mengden HA brukt i de andre inkluderte studiene.

4.2.5 Wu sammenlignet med Sun

Wu et al., (2022) og Sun et al., (2021) har i sine studier et utvalg deltakere i lik alder, det er 78 deltakere i Sun et al., (2021) sin studie og 45 i Wu et al.,(2022) sin studie. Det skiller noe på grad av artrose der alle i Sun sin studie har grad 2 artrose, mens i studien til Wu er ca. halvparten av deltakerne diagnostisert med grad 1, ¼ del med grad 2 og ¼ med grad 3 artrose. Sun et al., (2021) bruker Kellgren-Lawrence skalaen og Wu et al.,(2022) bruker Ahlbacks gradering for vurdering av grad artrose som sammen med forskjellige grader artrose hos deltakerne kan være en mulig feilkilde, men allikevel er det interessant og sammenligne de to studiene da de har produsert PRP med samme system og har satt samme mengde (60 mg/3ml) HA. I studiene fra Wu et al., (2022) og Sun et al.,(2021) har de tappet 7 ml blod og sentrifugert ved 500-1200 omdreininger i minuttet, i åtte minutter. Hvor mange ml blod som tappes fra pasienten og hvor mye kraft som benyttes ved sentrifugeringen av blodet har en direkte korrelasjon med hvor mange plater det blir i hver ml PRP (Fadadu et al., 2019). I Sun et al., (2021) sin studie har de

målt innholdet av plater i PRP preparatet til å være 2,4 ganger baseline, noe som vil si et betydelig lavere innhold enn anbefalt. Innholdet av plater beskrives ikke i Wu et al., (2022) sin studie, men det kan antas at de har produsert et produkt som ligner konsentrasjonen fra Sun et al., (2021) da de har kjørt identisk protokoll på samme system. I begge studiene hentes det ut leukocyttrik PRP. Sun beskriver at de henter ut 3 ml leukocyttrik PRP, Wu et al., (2022) har hentet ut 3,5-4 ml leukocyttrik PRP. For noen år siden så de på forskjellen mellom leukocyttrik og leukocyttrik PRP. Det var lite bivirkninger med begge behandlingene, men de opplevde mindre bivirkninger med leukocyttrik PRP, samtidig som leukocyttrik PRP så ut til å ha en noe bedre effekt på kneleddsartrose (Dhillon et al., 2019).

Videre har de i studiene og satt ett likt antall injeksjoner der begge gruppene fikk en injeksjon med PRP og en injeksjon med HA. Det som skiller studiene, er mengden PRP de henter ut (Sun et al., (2021) 3 ml, Wu et al., (2022) 3,5-4ml) og det at de setter HA en uke etter PRP i studien til Wu et al., (2022). Alle tidligere studier som har sett på effekten av PRP + HA kombinert har injisert begge preparatene i en og samme behandling. Det er noe forskning som har sett på hva som skjer når disse kombineres og eventuelle fordeler eller ulemper. Dallari et al. (2016) så på hoftelddsartrose og kombinasjonsbehandlingen PRP + HA mot PRP alene. Resultatene viste at etter 6 måneder var PRP alene den som hadde best effekt. De hadde en teori om at ved å sette HA samtidig som PRP fikk de en utvanning av vekstfaktorene og derfor en redusert effekt på kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med PRP alene (Dallari et al., 2016). Patel et al., (2016) så de samme effektene og mente av denne grunn at HA burde settes opptil en måned etter PRP injeksjonen for å unngå denne antagonistiske effekten (Patel et al., 2016). Russo et al., (2016) viser til studier som viser at 95% av vekstfaktorene i PRP er utskilt innen den første timen etter injeksjon, men at en liten del av disse slippes sporadisk i løpet av blodplattens levetid som varierer fra 8-10 dager (Russo et al., 2016). Med bakgrunn i denne informasjonen valgte Wu å injisere HA 1 uke etter PRP.

Det er mange feilkilder å ta hensyn til når vi nå skal sammenligne resultatene mellom disse to studiene. Begge studiene har et forholdsvis lite utvalg, det er deltakere med forskjellige grader artrose, studieforfatter velger å anta at antall plater i PRP produsert i studiet til Wu et al., (2022) tilsvarer den i Sun et al., (2021), og det benyttes HA fra forskjellige produsenter. WOMAC som utfallsmål er pasientrapporterte og som nevnt i metode diskusjon er det en betydelig fare for bias når deltakerne i slike studier ikke er blindet. Sun har ikke blindet deltakerne og det er en viktig feilkilde å ta med seg.

Vi ser av forest plottet per 4 uker, 12 uker og 26 uker at Sun et al., (2021) har en oppadgående effekt for begge grupper fra uke 4 til uke 12, hvor PRP har høyere effekt for uke 4 og uke 12 både på funksjon og smerte. Videre ser vi for Sun et al.,(2021) ved 26 uker at effekten faller for begge gruppene hvor effekten nå er høyest for PRP + HA på funksjon og at effekten er lik for smerte. Studien til Wu et al., (2022) viser at både PRP og PRP + HA har gradvis økning av effekt frem til 26 uker både på smerte og funksjon. Wu et al., (2022) følger pasienten i 52 uker og vi ser ved 52 uker at en liten tilbakegang i effekt på smerte både for PRP + HA og for PRP, men at det er en signifikant fordel PRP + HA. Wu et al. (2022) er signifikant for smerte på alle periodene, men på funksjon viser resultatene en ikke signifikant tendens til at PRP + HA er bedre enn PRP alene.

Vi ser altså av plotene at studien til Sun et al.,(2021) kan tyde på at gjennomsnittlig endring i forhold til baseline (effekt) av både PRP+HA og PRP alene reduseres mellom 12 til 26 uker. Dette gjelder både for smerte og funksjon. Tilsvarende ser vi av forestplotet for smerte at studien til Wu et al tyder på at effekten av både PRP+HA og PRP alene først avtar mellom 26 til 52 uker. I tillegg tyder studien til Wu et al. (2022) på at effekten av PRP+HA på funksjon fortsatt er gjeldende etter 52 uker, mens effekten av PRP alene på funksjon begynner å avta mellom 26 til 52 uker.

Disse funnene kan tyde på at mengden PRP og det at HA settes 1 uke etter PRP kan ha positiv effekt på behandlingen. Resultatene i studien til Wu et al.,(2022) sammenlignet med studien til Sun et al.,(2021) tyder på en mer langvarig effekt på både smerte og funksjon, men ulikheter mellom studiene og feilkilder gjør at resultatene må tolkes med forsiktighet.

5. Konklusjon

Totalt viser metaanalysen at PRP og HA i kombinasjon sammenliknet med PRP alene kan være fordelaktig for utfallsmål smertereduksjon. Forskjellen er kun signifikant ved måletidspunkt to år etter endt behandling, og i tillegg preges metaanalysen av betydelig heterogenitet. Metaanalysen tyder også på at PRP og HA i kombinasjon kan være fordelaktig på utfallsmål funksjon, sammenlignet med PRP alene. For utfallsmål funksjon kan det se ut som at PRP er den viktigste komponenten for bedring. I tillegg ser det etter 26 uker ut som at HA forlenger denne behandlingseffekten. Det anbefales derfor overfor forskere at det bør utføres flere effektstudier, som kan gi et bedre grunnlag for å avklare om PRP + HA er fordelaktig i forhold til PRP alene. Det er videre viktig at nye studier blir utført med et PRP produkt som møter kravene til mengde plater pr ml PRP og at det avklares hva som er rett sammensetning og mengde HA i kombinasjon med PRP.

Referanseliste

- Anwer, S., Alghadir, A., & Brismée, J. M. (2016). Effect of Home Exercise Program in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther*, 39(1), 38-48. <https://doi.org/10.1519/jpt.0000000000000045>
- Armijo-Olivo, S., da Costa, B. R., Cummings, G. G., Ha, C., Fuentes, J., Saltaji, H., & Egger, M. (2015). PEDro or Cochrane to Assess the Quality of Clinical Trials? A Meta-Epidemiological Study. *PLoS ONE*, 10(7), e0132634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132634>
- Aw, A. A. L., Leeu, J. J., Tao, X., & Bin Abd Razak, H. R. (2021). Comparing the efficacy of dual Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) therapy with PRP-alone therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [Review]. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 8(1) (no pagination), Article 101. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed22&AN=2014127340>
- Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Bhandari, M., Blanco, F. J., Espinosa, R., Haugen, I. K., Lin, J., Mandl, L. A., Moilanen, E., Nakamura, N., Snyder-Mackler, L., Trojjan, T., . . . McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(11), 1578-1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- Baria, M. R., Vasileff, W. K., Borchers, J., DiBartola, A., Flanigan, D. C., Plunkett, E., & Magnussen, R. A. (2022). Treating Knee Osteoarthritis With Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid Combination Therapy: A Systematic Review. *The American journal of sports medicine*, 50(1), 273-281. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexa&AN=634778875>
- Baron, D., Flin, C., Porterie, J., Despau, J., & Vincent, P. (2018). Hyaluronic Acid Single Intra-Articular Injection in Knee Osteoarthritis: A Multicenter Open Prospective Study (ART-ONE 75) with Placebo Post Hoc Comparison. *Curr Ther Res Clin Exp*, 88, 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.04.001>
- Bennell, K. L., Paterson, K. L., Metcalf, B. R., Duong, V., Eyles, J., Kasza, J., Wang, Y., Cicuttini, F., Buchbinder, R., Forbes, A., Harris, A., Yu, S. P., Connell, D., Linklater, J., Wang, B. H., Oo, W. M., & Hunter, D. J. (2021). Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *Jama*, 326(20), 2021-2030. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19415>
- Chen, W. H., Lin, C. M., Huang, C. F., Hsu, W. C., Lee, C. H., Ou, K. L., Dubey, N. K., & Deng, W. P. (2016). Functional Recovery in Osteoarthritic Chondrocytes Through Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma-Inhibited Infrapatellar Fat Pad Adipocytes. *The American journal of sports medicine*, 44(10), 2696-2705. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=618828723>
- Dai, W. L., Zhou, A. G., Zhang, H., & Zhang, J. (2017). Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 33(3), 659-670.e651. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18&AN=614221762>
- Dallari, D., Stagni, C., Rani, N., Sabbioni, G., Pelotti, P., Torricelli, P., Tschon, M., & Giavaresi, G. (2016). Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid,

- Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *Am J Sports Med*, 44(3), 664-671. <https://doi.org/10.1177/0363546515620383>
- de Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother*, 55(2), 129-133. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(09)70043-1)
- Deeks, J. J. (2022). *Analysing data and undertaking meta-analyses*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
- Dhillon, M. S., Patel, S., & Bansal, T. (2019). Improvising PRP for use in osteoarthritis knee-upcoming trends and futuristic view [Review]. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 10(1), 32-35. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=e-med20&AN=2001200858>
- Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J. F., & Mautner, K. (2020). Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*, 21(20). <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
- Fadadu, P. P., Mazzola, A. J., Hunter, C. W., & Davis, T. T. (2019). Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med*. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100356>
- Fernandez, M., Hartvigsen, J., Ferreira, M. L., Refshauge, K. M., Machado, A. F., Lemes Í, R., Maher, C. G., & Ferreira, P. H. (2015). Advice to Stay Active or Structured Exercise in the Management of Sciatica: A Systematic Review and Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 40(18), 1457-1466. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000001036>
- Galli, M., De Santis, V., & Tafuro, L. (2003). Reliability of the Ahlbäck classification of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 11(8), 580-584. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00095-5](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00095-5)
- Georgiev, T., & Angelov, A. K. (2019). Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. *Rheumatol Int*, 39(7), 1145-1157. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04290-z>
- Harris, J., Quatman, C., Manring, M., Siston, R., & Flanigan, D. (2013). How to Write a Systematic Review. *The American journal of sports medicine*, 42. <https://doi.org/10.1177/0363546513497567>
- Hróbjartsson, A., Emanuelsson, F., Skou Thomsen, A. S., Hilden, J., & Brorson, S. (2014). Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *International Journal of Epidemiology*, 43(4), 1272-1283. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu115>
- Hróbjartsson, A., Thomsen, A. S. S., Emanuelsson, F., Tendal, B., Hilden, J., Boutron, I., Ravaud, P., & Brorson, S. (2012). Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ*, 344, e1119. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1119>
- Hsu H, S. R. (2022). *Knee Osteoarthritis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507884/>
- Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *Lancet*, 393(10182), 1745-1759. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30417-9)
- Kang, H. (2016). How to understand and conduct evidence-based medicine. *Korean J Anesthesiol*, 69(5), 435-445. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.5.435>
- Kisand, K., Tamm, A. E., Lintrop, M., & Tamm, A. O. (2018). New insights into the natural course of knee osteoarthritis: early regulation of cytokines and growth factors, with emphasis on sex-dependent angiogenesis and tissue remodeling. A pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*, 26(8), 1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.009>
- Kohn, M. D., Sassoon, A. A., & Fernando, N. D. (2016). Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, 474(8), 1886-1893. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4>

- Kon, E., Mandelbaum, B., Buda, R., Filardo, G., Delcogliano, M., Timoncini, A., Fornasari, P. M., Giannini, S., & Marcacci, M. (2011). Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis [Clinical Trial Comparative Study]. *Arthroscopy*, 27(11), 1490-1501. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=21831567>
- Lana, J. F., Weglein, A., Sampson, S. E., Vicente, E. F., Huber, S. C., Souza, C. V., Ambach, M. A., Vincent, H., Urban-Paffaro, A., Onodera, C. M., Annichino-Bizzacchi, J. M., Santana, M. H., & Belangero, W. D. (2016). Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med*, 12(2), 69-78. <https://doi.org/10.46582/jsrm.1202011>
- Lee, Y. H. (2018). An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*, 33(2), 277-283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>
- Lespasio, M. J., Piuze, N. S., Husni, M. E., Muschler, G. F., Guarino, A., & Mont, M. A. (2017). Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*, 21, 16-183. <https://doi.org/10.7812/tpp/16-183>
- Li, C., Cao, Z., Li, W., Liu, R., Chen, Y., Song, Y., Liu, G., Song, Z., Liu, Z., Lu, C., & Liu, Y. (2020). A review on the wide range applications of hyaluronic acid as a promising rejuvenating biomacromolecule in the treatments of bone related diseases. *Int J Biol Macromol*, 165(Pt A), 1264-1275. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.255>
- McConnell, S., Kolopack, P., & Davis, A. M. (2001). The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum*, 45(5), 453-461. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w)
- Messier, S. P., Resnik, A. E., Beavers, D. P., Mihalko, S. L., Miller, G. D., Nicklas, B. J., deVita, P., Hunter, D. J., Lyles, M. F., Eckstein, F., Guermazi, A., & Loeser, R. F. (2018). Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients With Knee Osteoarthritis: Is More Better? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 70(11), 1569-1575. <https://doi.org/10.1002/acr.23608>
- Mora, J. C., Przkora, R., & Cruz-Almeida, Y. (2018). Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res*, 11, 2189-2196. <https://doi.org/10.2147/jpr.S154002>
- Patel, S., Dhillon, M. S., & Bansal, T. (2016). PRP and HA for Hip Osteoarthritis: Letter to the Editor. *Am J Sports Med*, 44(9), Np44. <https://doi.org/10.1177/0363546516663691>
- Russo, F., D'Este, M., Vadalà, G., Cattani, C., Papalia, R., Alini, M., & Denaro, V. (2016). Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid Blend for the Treatment of Osteoarthritis: Rheological and Biological Evaluation. *PLoS ONE*, 11(6), e0157048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157048>
- Shoma, F. K., Chowdhury, Z. R., Hossain, F., Salek, A. K. M., Khasru, M. R., & Khandaker Md, N. (2021). Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid (HA) and Platelet-rich Plasma (PRP) in the Treatment of Mild and Moderate Osteoarthritis of Knee. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 47(1), 62-69. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=2018461649>
- Smedslund, G. (2013). *Metaanalyse*. Norsk Epidemiologi. [file:///C:/Users/Martin%20B%C3%B8kestad/Downloads/1636-Article%20Text-6706-1-10-20131111%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Martin%20B%C3%B8kestad/Downloads/1636-Article%20Text-6706-1-10-20131111%20(2).pdf)
- Sun, S. F., Lin, G. C., Hsu, C. W., Lin, H. S., Liou, I. H. S., & Wu, S. Y. (2021). Comparing efficacy of intraarticular single crosslinked Hyaluronan (HYAJOINT Plus) and platelet-rich plasma (PRP) versus PRP alone for treating knee osteoarthritis. *Scientific Reports*,

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed22&AN=633975245>

- Wu, Y. T., Li, T. Y., Lee, K. C., Lam, K. H. S., Chang, C. Y., Chang, C. K., & Chen, L. C. (2022). Efficacy of a Novel Intra-Articular Administration of Platelet-Rich Plasma One-Week Prior to Hyaluronic Acid versus Platelet-Rich Plasma Alone in Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11) (no pagination), Article 3241. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed22&AN=2016999173>
- Xu, Z., He, Z., Shu, L., Li, X., Ma, M., & Ye, C. (2021). Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Combined With Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis Is Superior to Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid Alone in Inhibiting Inflammation and Improving Pain and Function. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 37(3), 903-915. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed22&AN=2010083181>
- Yu, W., Xu, P., Huang, G., & Liu, L. (2018). Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(3), 2119-2125. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed19&AN=623399829>
- Zhao, J., Huang, H., Liang, G., Zeng, L. F., Yang, W., & Liu, J. (2020). Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21(1) (no pagination), Article 224. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed21&AN=631424785>