

Thomas Pedersen Ryther



Effekten av High-Volume injeksjoner ved langvarig akilles tendinopati

Manuellterapi teori: MANT395, 4.semester. 2022

Masterprogram i helsefag

Klinisk masterstudium i manuellterapi for fysioterapeutar

Institutt for global helse og samfunnsmedisin

Universitetet i Bergen

Antall ord: 9731

Innholdsfortegnelse

Forord.....	1
Sammendrag	2
Abstract	3
1. Innledning	4
1.1. Bakgrunn for valg av tema.....	4
1.3 Sentral teori.....	5
1.4 Beskrivelse av intervensjonen (High Volume Injection)	7
2. Tema og problemstilling	9
2.1 Tema	9
2.2 Problemstilling.....	9
2.3 Studiens formål.....	9
2.4 Begrepsavklaring.	9
2.5 Tidligere forskning på området.....	9
2.6 Egen faglig bakgrunn.....	10
2.6 Etske dilemmaer	10
4. Metode	11
4.1 Forskningstradisjon.....	11
4.2 Valg av forskningsdesign.....	12
4.3 Inklusjon/Eksklusjon av studier.....	13
4.4 Søkestrategi	16
4.5 Litteratursøk.....	16
4.6 Selekttering av studier	17
4.7 Dataekstraksjon.....	17
4.8 Metodisk kvalitet og risiko for skjevhet	18
4.9 Statistisk analyse.....	18
5. Resultat	19
5.1 Inkluderte studier	19
5.2 Karakteristikk av de inkluderte studiene.....	20
5.3 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier.....	21
5.4 High Volume Injeksjoner.....	23
5.5 HVI effekter (endring i VISA-A i identifiserte studier).....	25
6.Diskusjon	26
6.1 Hva viser resultatene?.....	26
6.2 Styrker og svakheter	29
6.3 Videre forskning	31
7.Konklusjon.....	32
8.Referanseliste:.....	33
9.Vedlegg	36
9.1 Søkehistorikk	36
8.2 De 9 kjerneområdene for tendinopati	37
8.3 Kalkulasjoner inkluderte studier (95%CI / Mean / SEM / SD).....	37

Forord

Det å skrive en masteroppgave har til tider vært et krevende arbeid og en ny måte å utforske og forstå mitt eget fagfelt på. Nå som oppgaven er ferdig, er det flere som fortjener takk.

Først og fremst vil jeg takke min veileder Jon Joensen for faglig og utviklende veiledning gjennom hele skriveprosessen. Du har bidratt til at prosessen har fått en jevn fremdrift, og ved eventuelle korsveier har du vært en god diskusjonspartner. Hver eneste veiledning har vært nyttig, og tekstutkastene du har fått sendt i din retning har kommet tilbake med gode innspill som jeg er ydmyk og veldig takknemlig for.

Takk også til lærere og medstudenter ved Manuellterapi utdanningen 2021-2022 ved Universitetet i Bergen. Det har vært mange gode diskusjoner og innspill i forbindelse med min problemstilling, som har medført at fagområdet ble enklere gå inn i for min egen del.

Til slutt vil jeg takke familien min, som har gjort det mulig for meg prioritere studiene. Takk Trine Linn, for at hjemmet vårt fortsatt fungerer til tross for mine reiser til Bergen ved Universitetet for å fullføre masteroppgaven. Til slutt vil jeg takke mine fantastiske, energiske barn Jakob, Oliver og Mikkel!

Takk for all støtten dere har gitt i denne prosessen.

Bergen, 10.november 2022

Thomas Pedersen Ryther

Sammendrag

Studiedesign: Systematisk oversikt

Bakgrunn: De siste 30 årene har insidensen av akilles tendinopati økt som følge av mer og lengre deltakelse i helsefremmende trening og idrettsaktivitet. Langvarig akillessene tendinopati er vanlig tilstand som oppstår hos mange. Det finnes mange og ulike konservative tilnærminger for behandling, men det er ikke alle som blir symptomfri av disse behandlingene. For å hindre at man må gjennomføre kirurgi, har det de siste årene blitt gjennomført en del studier på injeksjonsbehandling. High-Volume-Injection (HVI) er en av disse injeksjonsformene.

Mål: Å undersøke hvilken effekt High Volume Injection (HVI) gir ved langvarig akilles tendinopati.

Metode: Et systematisk søk for relevant litteratur ble gjennomført i databasene EMBASE, PUBMED, COCHRANE og Google Scholar. Det ble kun inkludert Randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet High Volume Injeksjoner mot placebo injeksjoner.

Resultater: Fire studier med til sammen 227 deltakere møtte inklusjonskriteriene og ble inkludert i denne studien. Alle studiene hadde data som så på VISA-A score ved baseline, 6 uker, 12 uker og 24 uker. Studiene er publisert fra 2017-2022 og de er alle vurdert som lav risiko i forhold til bias og bekymring for anvendbarhet. HVI og Placebo injeksjon viser begge positiv endring i henhold til VISA-A. HVI viser ikke til en signifikant positiv effekt over placebo.

Konklusjon: Denne systematiske oversiktsartikkelen viser at HVI ikke gir en signifikant positive effekt over placebo injeksjon. Begge injeksjoner viser positiv endring i henhold til VISA-A og det kan virke som mengden Saline (saltvann) man gir ikke har betydning for effekten ved langvarig akilles tendinopati.

Nøkkelord: Ankel, Akilles tendinopati, High Volume Injections, High Volume Guided Injections.

Abstract

Study design: Systematic Review

Background: In the last 30 years, the incidence of Achilles tendinopathy has increased because of more and longer participation in health-promoting exercise and sports activity. Long-term Achilles tendinopathy is a common condition that often occurs. There are many different conservative approaches to treatment, but not everyone becomes symptom-free from these. To prevent surgery, a few studies on injection treatment have been carried out in recent years. High Volume Injection (HVI) is one of these forms of injection.

Objective: To investigate the effect of High Volume Injection (HVI) on long-term Achilles tendinopathy.

Method: A systematic search for relevant literature was conducted in the EMBASE PUBMED, COCHRANE and Google Scholar databases. Only randomized controlled trials comparing High Volume Injections against placebo injection were included.

Results: Four studies with a total of 227 participants met the inclusion criteria, and were included in this study. All studies had data looking at VISA-A scores at baseline, 6 weeks, 12 weeks and 24 weeks. The studies have been published from 2017-2022 and they have all been assessed as low risk in relation to bias and concerns about applicability. HVI and Placebo injection both show positive change according to VISA-A. HVI does not show a significant positive effect over placebo.

Conclusion: This overview article shows that HVI does not show a significant positive effect compared to placebo injection. Both injections show positive effects on VISA-A, and it may seem that the amount of Saline (salt water) given makes no importance for the effect.

Keywords: Ankle, Achilles tendinopathy, high volume injections, high volume guided injections.

1. Innledning

1.1. Bakgrunn for valg av tema

Som mennesker er vi skapt for bevegelse. Samtidig utvikles samfunnet slik at vi trenger være lite fysisk aktive gjennom en dag. De fysiske kravene som stilles i forbindelse med arbeid og hverdag blir stadig lavere og færre. Av denne grunn får vi mindre naturlig fysisk aktivitet enn våre forgjengere, og flere velger heller å være aktive på ettermiddag/fritid. Det kan til tider bli uregelmessighet i denne aktiviteten eller i den andre enden for mye trening over kort tid, som kan føre til overbelastning og plager i muskel- og skjelettsystemet. I forbindelse med dette opplever jeg som fysioterapeut at det stadig oftere kommer pasienter med langvarig akilles plager. Akilles tendinopati er en relativ vanlig tilstand som det fins mange og ulike konservative tilnærminger for behandling av. Det blir stadig mer tilgjengelig forskning på dette fagområdet. I min kliniske praksis er det oftest treningsprotokoller som blir forsøkt som et initielt tiltak, sammen med en vurdering og eventuelt justering av treningsbelastning. Om smertene varer lengre enn 8 uker og/eller det er manglende effekt, benytter jeg i tillegg tiltak som Trykkbølgebehandling (Electrical Shockwave Therapy – ESWT) og innlegg såler. Samtidig er det ikke alltid pasientene blir kvitt sine plager, til tross for behandling og at tiden går. Ettersom denne tilstanden ofte kommer av for rask endring av aktivitetsnivå, er det naturlig å tro at tiden, sammen med endring av aktivitetsnivå er viktige for å kunne bli smertefri. Om tid og konservativ behandling likevel ikke gir effekt, er kirurgi en mulig behandling. Min kliniske erfaring tilsier at mange synes kirurgi er et altfor stort steg, og man står dermed tilbake med å forsøke andre konservative behandlingsformer eller å gi opp behandling. Som helsepersonell ønsker man forsøke hjelpe slik at pasienter kommer seg tilbake til sin aktivitet og hverdagen slik de kjenner den. Som terapeut er det derfor unaturlig å gi opp en pasient. Av denne grunn tror jeg injeksjoner er blitt en behandling som stadig benyttes oftere av leger, manuellterapeuter og fysioterapeuter.

Min motivasjon for å gjennomføre denne undersøkelsen av injeksjonsbehandling oppstod i min kliniske praksis hvor jeg opplevde to pasienter som gikk mer enn 1 år med akilles tendinopati. Pasientene ble fulgt opp ved hjelp av konservative tiltak (ulike treningsprotokoller, innleggs såler, trykkbølge (ESWT) og vent-og-se) uten å bli bedre. Ved kontroll 12 måneder etter oppstart ble idrettslege konferert, og muligheten for injeksjon (High Volume) ble foreslått som en mulig behandling. Jeg har lite erfaring med injeksjoner og subjektivt er jeg er skeptisk til denne intervensjonen. De siste 10 årene har jeg personlig erfart at flere pasienter som har fått

injeksjoner ikke opplever effekt, og om det gir effekt er det sjelden langvarig. Dette har som regel dreid seg om injeksjoner med kortikosteroider. Pasientene som gjorde meg nysgjerrig på denne intervensjonen ble symptomfrie etter en injeksjon (High Volume), og har forblitt symptomfri >1 år etter injeksjon. Jeg har forsøkt å undersøke forskningen på High Volume injeksjoner (HVI). Det fins flere Case control studier med positiv effekt, men ingen studier som gir en systematisk oversikt av effekten ved denne injeksjonen. Min nysgjerrighet har derfor skapt en sterk motivasjon til finne ut mer.

Denne oppgaven oppstod utfra mitt eget ønske om å kunne hjelpe pasienter som ikke har effekt av tradisjonell konservativ oppfølging ved Akilles tendinopati. Spørsmålet rundt effekten av High Volume Injeksjoner ble større da jeg ble oppmerksom på at enkelte leger, manuellterapeuter og fysioterapeuter benytter dette som en vanlig konservativ intervensjon. Som følge av dette ble formålet å finne ut om behandlingsformen High Volume Injeksjon har en effekt på smerte og funksjon hos pasienter med langvarig akilles tendinopati. Funnene i denne oppgaven vil muligens kunne si noe om intervensjonen kan anbefales eller ikke for denne pasientgruppen.

1.3 Sentral teori

Akillessenen er bindevevet som kobler leggmusklene (M. gastrocnemius, m. soleus og m. plantaris) til hælbenet (calcaneus) og overfører muskulære krefter som påvirker leddbevegelse i ankelen (Evans, 2012). Den er bygd opp av en parallell organisering av kollagen, som består av langstrengede molekyler kalt "tropokollagen" organisert i små overlappende bunter (Evans, 2012). De molekyllære strengene er krysskoblet til hverandre, som trinn på stiger, som har en presset konfigurasjon i hvile, men retter seg ut under tensjon (ibid). Akillessenen er et levende vev med mulighet for å adaptere sine strukturelle og mekaniske egenskaper til de funksjonelle kravene som stilles (ibid). Men på grunn av dårlig sirkulasjon i senevevet er de adaptive responsene tregere (ibid).

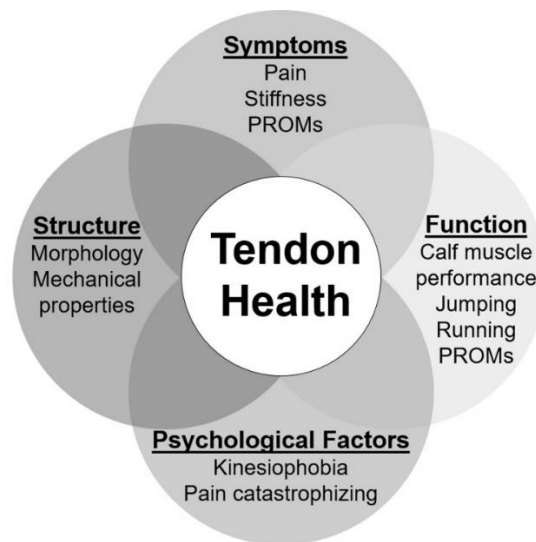
Achilles - den legendariske krigeren og helten fra Gresk mytologi - døde som følge av en skade i akillessenen. Til tross for Achilles sin skjebne har nok dagens pasienter med akilles tendinopati bedre prognose. Smertefull og stiv akilles er vanlig i forbindelse med overbelastning hos personer som liker å holde seg aktiv, men også hos inaktive personer som plutselig endrer belastningsmønsteret sitt. Når akillessenen utsettes for en stor mengde med økte krefter (f.eks. plutselig økning i aktivitetsnivå/trening) eller gjentagende submaksimale krefter over en lengre tid (eks. gå langt /langdistanse løping/ hopping) Vil strukturelle endringer

skje i akillessenen (Kearney et al., 2015). Enkelt forklart vil en ubalanse mellom nedbryting og reparasjon kunne føre til at senen viser egenskaper som kan assosieres med akilles tendinopati (ibid). Ubalanse i disse strukturelle endringsprosessene forstås som en feilet respons på tilheling karakterisert ved en kombinasjon av senecelle degenerasjon, nedbrytning av kollagen fiber, irregulær reproduksjon av senens celler og forårsaker ikke-kollagen matrix (Rhim et al., 2020). Tradisjonelt sett har flere begreper blitt benyttet for å beskrive senelidelser, inkludert tendinitt, tendinose og paratendinitt. Men fraværet av inflammatorisk respons i flere studier på sene plager gjorde at begrepet tendinopati ble brukt til å beskrive denne tilstanden (Aicale et al., 2020).

Begrepet tendinopati referer til en klinisk tilstand karakterisert av smerte, hevelse og funksjonelle begrensninger i senevev og omkringliggende strukturer (Aicale et al., 2020). Det er nærmere beskrevet som enten en degenerasjon eller feilet tilheling grunnet kontinuerlig overbelastning uten passende restitusjon (Silbernagel et al., 2020). Tendinitt er blitt foreslått endret, ettersom det impliserer at det foreligger inflammatorisk aktivitet (ibid). Silbernagel et al. (2020) har vist at en skadet sene både kan ha inflammatorisk aktivitet, men også mangle denne aktiviteten. I tillegg kan ikke inflammasjon rutinemessig bli klinisk verifisert i klinikken (ibid). Personer med akilles tendinopati har fokal smerte i sene, morgenstivhet og begrenset funksjon (Rhim et al., 2020). Det kan forekomme fortykkelse av senen og hevelse (Maffulli et al., 2010). Selv om plagene klassisk er verst om morgen, kan smerten være konstant eller intermitterende og forverret enten under eller etter vektbærende aktivitet (ibid). Erfaringsmessig vil smerte i vektbærende aktivitet kunne forårsake problemer ved gjennomføring av hverdagslige aktiviteter, arbeid og idrett.

Akillessene tendinopati skjer på enten hælbenet (innfestning), midtre del av senen (3-6 cm fra hælbenet) eller den proksimale muskelseneovergangen (Kearney et al., 2015; Silbernagel et al., 2020). Tendinopati ved midtre del av akilles, hvor leggmusklene fester, har blitt tilskrevet redusert vaskularitet ettersom hele akillessenen går 90 grader i spiral fra muskelseneovergangen til festet på calcaneus (Riley, 2008). Andre faktorer assosiert med akilles tendinopati inkluderer biomekaniske avvik (overpronasjon av foten), systemisk sykdom (eks. Diabetes), røyking, alder, aktivitetsnivå (treningsintensitet og endring i intensitet) og fedme (Kraemer et al., 2012; van Sterkenburg & van Dijk, 2011). Likevel er etiologien mer trolig multifaktorell enn resultatet av bare en av de overnevnte årsakene (ibid). I tillegg vil ofte akilles tendinopati i innfestningen være til stede sammen med andre tilstander, som forøkning av retrocalcaneal bursae, intratendinøs kalkifisering og knokkeldefekter (Silbernagel et al., 2020). Akilles tendinopati

kan med andre ord forveksles med andre tilstander om diagnosen ikke er satt på riktig grunnlag. Eksempelvis vil det ved en partiell ruptur være en inflammasjonsprosess, noe som ikke alltid er til stede på en akilles tendinopati (Winnicki et al., 2020). Winnicki et al. (2020) viser til at patologiske tilstander i senevev kan inneholde inflammatoriske celler. Sagt med andre ord kan en tendinopati ha en inflammasjonsprosess. Dette gjør at det er en viss usikkerhet knyttet til diagnosen.



Domener for senehelse hentet fra (Silbernagel et al., 2020).

De årlige forekomstene av akillessene tendinopati er 2-3 per 1000 mennesker (van der Vlist et al., 2021). Minst 50% av sene problematikk er en konsekvens av en eller annen form for overbelastning (Aicale et al., 2020; Chaudhry, 2017). Det er en overbelastningsskade hvor diagnosen stilles klinisk (van der Vlist et al., 2021). Pasienter kan forvente en forbedring mellom 3-12 måneder etter å ha fått en intervensjon, men ikke etter 12 måneder. Det kan være vanskelig å komme i mål med rehabiliteringen (van der Vlist et al., 2020). Akilles problematikk er vanlig i fotball, tennis, badminton og hopping, men forekommer også hos 11% løpere (Aicale et al., 2020). Men både idrettsutøvere og ikke-aktive individer, spesielt eldre, får denne tilstanden (Rhim et al., 2020). De siste 30 årene har insidensen av akilles tendinopati økt som følge av mer og lengre deltakelse i helsefremmende trening og idrettsaktivitet (ibid).

1.4 Beskrivelse av intervensjonen (High Volume Injection)

For å behandle tendinopatier i akillessenen er det utviklet flere ulike konservative (ikke-kirurgiske) tiltak (Kearney et al., 2015; Rhim et al., 2020; van der Vlist et al., 2021; Zhi et al., 2021). Her inkluderes eksentrisk trening, kryoterapi, trykkbølgebehandling (ESWT), Lav-dose

laser terapi (LLT), ultralyd, innleggs såler, splinter, nitroglyserin, ulike injeksjoner og ikke-steroid anti-inflammatoriske medisiner (NSAIDs). I den initiale akutte fasen, kan ro og immobilisering bli vurdert sammen med kontroll på provoserende faktorer. For lang immobilisering bør unngås, og det er ofte behov for treningsmodifiseringer og spesifikke øvelse (van der Vlist et al., 2021). Flere spesifikke rehabiliteringsprotokoller har blitt beskrevet, eksempelvis «progressive eccentric overload exercise program», som har vist god effekt (ibid).

I min kliniske hverdag som fysioterapeut opplever jeg regelmessig at pasienter ikke blir bra av de konservative tiltakene. Selv om oppfølgingen har foregått over lengre tid (>1 år), og man tenker at tiden vil være med hjelpe pasientene, blir ikke alle pasientene symptomfrie. Har man forsøkt de konservative tiltakene i >1 år, er kirurgi en løsning man har mulighet til å gjennomføre (Aicale et al., 2020; Barker-Davies et al., 2017). Et slikt invasivt inngrep vil for noen være et vanskelig valg med tanke på rehabiliteringstid, risiko for infeksjoner og usikkerhet rundt resultat. Det er forståelig når suksessratene er rapportert så lave som 50% (Aicale et al., 2020). Samtidig er det manglende bevis til andre effektive tiltak og sterke ønsker om å finne en effektiv behandling som faller mellom konservativ behandling og operasjon (Barker-Davies et al., 2017). Flere farmakologiske behandlinger har blitt foreslått i behandling av tendinopatier, inkludert injiserbare substanser (ibid). Substanser som er nevnt er glukokortikoider, proloterapi, autologt blod, platerikt plasma (PRP) og polidocanol (ibid). Samtidig fins det ikke noen sammenlignbar analyse eller systematisk oversiktsartikkel av eller mellom disse virkestoffene for å undersøke den enkelte injeksjon sin effektivitet (Barker-Davies et al., 2017).

High Volume Image Guided Injections (HVI) også kjent som High Volume Injections (HVI) er en av disse injeksjonene som er blitt foreslått i behandling av tendinopatier. HVI inneholder saltvann (Saline), lokalbedøvelse og tradisjonelt en liten mengde glukokortikoider (Chan et al., 2008). HVI har blitt undersøkt i flere case control studier med gode resultat på redusert mengde selvopplevd smerte og økte funksjonelle aktiviteter ved kort- og langtidsmålinger hos pasienter med akilles tendinopati (Aicale et al., 2020). HVI har som mål å produsere lokale mekaniske effekter som tøyning av fiberstrukturen, bryte opp eller okkludere neovaskularisering og mest trolig endre nærliggende nerve sin innvekst (Barker-Davies et al., 2017). Som følge av dette tror man at en kan redusere smertene og øke funksjonen i akillessene hos pasienter med langvarige akillessene smerter (ibid).

2. Tema og problemstilling

2.1 Tema

Effekten av High Volume Injeksjon ved langvarig akilles tendinopati

2.2 Problemstilling

Hva er effekten av High Volume Injection (HVI) på smerte og funksjon hos pasienter med langvarig akilles tendinopati.

2.3 Studiens formål

Hensikten med denne systematiske oversikten er å undersøke effekten av HVI hos pasienter med langvarig akilles tendinopati. Denne oversiktsartikkelen skal belyse rollen til denne terapeutiske valgmuligheten og vurdere effekten ved langvarig akilles tendinopati ved å kritisk analysere og gjøre statistisk fremstilling av resultatene fra de inkluderte studiene. Samtidig vil anvendbarheten i klinisk praksis vurderes.

2.4 Begrepsavklaring.

Langvarig akilles tendinopati defineres i denne oppgaven som plager som har vedvart i over 2 måneder. Den kliniske diagnosen skal være definert som midtre del av akillessenen. High Volume Injection (HVI) defineres i denne oppgaven som injeksjon mellom kaegers fettpute og akilles av minimum 30 ml saltvann, evt iblandet bedøvelse. Effekten er målt på smerte og funksjon ved hjelp av det standardiserte spørreskjemaet Victorian Institute of Sport Assessment – Achilles (VISA-A).

2.5 Tidligere forskning på området

Ulik konservativ behandling av akilles tendinopati oppsummeres og oppdateres jevnlig gjennom en levende systematisk oversikt (van der Vlist et al., 2021). Denne systematiske oversikten gir et overblikk på konservative intervensjoner og skal oppdateres av en nedsatt faggruppe hvert 5.år. Den tar for seg ulike injeksjoner og sammenligner de ulike virkestoffene mot hverandre. Frem til dags dato fins det få Randomiserte kontrollerte studier som har vurdert HVGI hos pasienter med langvarig akilles tendinopati. Det fins studier som har undersøkt og vist at smerte reduseres og funksjonelle aktiviteter øker både på kort og lang sikt ved enkelte injeksjonsformer (Aicale et al., 2020). Disse studiene konkluderer med at det trengs randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av disse injeksjonene. Chan et

al.(2008) hypotetiserte først at High-Volume injeksjoner med normal saline (saltvann) ville produsere lokale mekaniske effekter som medvirket blodkar til å strekke, ødelegges eller okkludere, med ødeleggelse av ledsagende sensoriske nerver enten ved traumer eller iskemi. Som et tillegg ble det injisert en liten mengde glukokortikoider uten noen nærmere beskrivelse av dennes hensikt.

Det fins 4 ulike oversiktsartikler hvor de inkluderte studiene har sett på ulike konservative behandlingsformer ved akilles tendinopati og sammenlignet ulike substanser ved injeksjon (Aicale et al., 2020; Kearney et al., 2015; van der Vlist et al., 2021; Zhi et al., 2021). Ingen har laget en subgruppering som isolert har vurdert HVI, ettersom det har vært få/ingen RCT som tidligere har vurdert denne intervensjonen. Det ble gjennomført søk 01.05.2022 i PROSPERO¹ for å se om det var noen kommende systematiske oversiktsartikler på HVI og akilles tendinopati. På dette tidspunktet var det ikke registrert noen studier. Med dette som utgangspunkt kan man argumentere for at det er kunnskapshull på temaet som denne forskningsoppgaven vil forsøke belyse. Ettersom tidligere forskning har etterlyst flere RCT, vil det nok dukke opp flere i tiden fremover. Det er også registrert en forskningsprotokoll som vil vurdere HVI med og uten kortikosteroider som skal gjennomføres de neste årene (Malliaras et al., 2021).

2.6 Egen faglig bakgrunn

I all forskning vil forfatter sin bakgrunn kunne påvirke forskningsarbeidet på en eller annen måte. Ettersom jeg ikke driver med injeksjonsterapi i min praksis, er jeg generelt mer skeptisk til denne intervensjonen. Likevel er nysgjerrigheten rundt effekten skapt av to pasienter som har fått injeksjon og blitt symptomfri. Mitt utgangspunkt er at jeg ikke vet noe om effekten, ettersom jeg ikke har noe erfaring utover mine 2 pasienter. Jeg sitter med andre ord med en nullhypotese for denne intervensjonen.

2.6 Etiske dilemmaer

En kvantitativ studiedesign innebærer at jeg vurderte forskning som allerede var publisert. Ettersom det er medisinske journaler og databaser som har publisert denne forskningen er den gjort tilgjengelig for gjennomlesning for alle ved nedlastning fra internett. RCT må gjennom en etisk vurdering før forskningen kan starte. Videre vurderes RCT ved hjelp av medisinske

¹ PROSPERO – International prospective register of systematic reviews. (www.crd.york.ac.uk/prospero/).

journaler sine sjekklister for kritisk vurdering for å kunne bli publisert. Det ble dermed ikke tatt hensyn til etiske spørsmål i denne oppgaven.

4. Metode

4.1 Forskningstradisjon

Moderne vitenskap oppstod under den vitenskapelige revolusjon (ca.1505-1750) (Kaiser, 2015). Man kan dele opp i ulike faser for vitenskapelig institusjonalisering: amatørvitenskap (ca.1640-1800), profesjonell vitenskap (ca.1800-1870), industriell vitenskap (1870-1940), og Big Science (1940-til i dag) (ibid). Den «klassiske» definisjonen av viten (kunnskap) er ifølge Platon:

- *Viten er sann tro/oppfatning kombinert med sin begrunnelse*

Med det som utgangspunkt kan man påstå at den vitenskapelige revolusjonen forandret oppfatningen av viten/kunnskap på to punkter. (i) den tilføyde spesielle oppfatninger om vitenskapelig metodikk, og (ii) den tilføyde en forankring av kunnskap i et sosialt organisert vitenskapssamfunn (Kaiser, 2015)

Tentativt betyr dette at vitenskapelig viten (kunnskap) er sann tro/oppfatning kombinert med en vitenskapelig metodisk begrunnelse og forankret i normene for vitenskapssamfunnet. Søk etter sannheten har tradisjonelt fremstått som det grunnleggende målet og som vitenskapens legitimering (Kaiser, 2015). Ifølge «det galileiske imperativ» (etter Galileo Galileis formulering fra omkring 1600), skal forskningen under alt, avdekke alle mysterier, gjennomtrengte det ukjente og gi objektive forklaringer på alt (ibid). Forskningen skal med andre ord ikke dirigeres av meninger eller ytringer, men søkes gjennom kunnskap. Forskere har både stor frihet og faglig ansvar, og dette tilsier at det er nødvendig med en betryggende skikkethet og respekt for de krav som må stilles for å kunne gjennomføre forskningen med troverdighet. De som har fått tillit som forskere har en basal forpliktelse om å være både faglig, forskningsmetodisk og etisk troverdige (Kaiser, 2015). Vitenskap blir til gjennom forskning, og forskning skal per definisjon gi viten som man skal kunne stole på, og som er «skapt» på en systematisk, kritisk, nøyaktig og troverdig måte, og etter bestemte «spilleregler». Disse skal igjen kunne bidra til velvalgte avgjørelser på mange forskjellige felt f.eks i helsevesenet.

Denne studien følger retningslinjene for en kvantitativ metode og omfatter dermed formaliserte prinsipper som legger grunnlaget for en stringent forskningsprosess fra problemformuleringer,

forskningsdesign, datavalg og dataanalyse til tolkninger og konklusjoner (Helsebiblioteket, 2016). Data vil være forankret til spesifikke variabler, det anvendes standardiserte metoder for datainnsamling, variablene kan uttrykkes i tallverdier, og tallmaterialet kan beskrives med tabeller, grafiske figurer eller statistiske mål som gjennomsnitt, variasjon og korrelasjon (Kaiser, 2015).

4.2 Valg av forskningsdesign

Med utgangspunkt i problemstillingen knyttet til akilles tendinopati og HVI ble en kvantitativ forskningstilnærming valgt. Jeg ønsket å tilegne meg en større forståelse for HVI som metode med bakgrunn i om effekten kan gjøre at det anbefales for pasienter. Som nevnt innledningsvis har det vært gjennomført flere studier med HVI som virkemiddel. Dette har ofte vært case control studier som har vist en tendens til god effekt på langvarig akilles tendinopati. Samtidig vet man at dette studiedesignet er lavt ned på kunnskapshierarkiet. De siste 5 årene har det blitt gjennomført flere randomiserte kontrollerte studier (RCT) innenfor dette fagfeltet. Gullstandarden innen forskning på effekt av en behandling er RCT. En systematisk oversiktsartikkel lages med formålet å oppsummere og konkludere all forskning på en konkret problemstilling basert på tidligere primærstudier – publiserte og upubliserte (Helsebiblioteket, 2016).

En systematisk oversiktsartikkel har en spesifikk forskningsmetodologi som preges av systematikk og transparens for å sikre etterprøvnbarhet og redusere systematiske skjevheter i arbeidet. Metoden kjennetegnes ved at søkestrategien for datainnhenting er oppgitt, artikkelen har tydelige inklusjon og eksklusjonskriterier, og de inkluderte studiene er kvalitetsvurdert. Tradisjonelt sett har systematiske oversikter vokst frem innen medisin faget i kjølvannet av at kunnskapsbasert praksis har vokst frem. På grunn av et systematisk vitenskapelig design basert på forhåndsbestemte kriterier og reproduserbare metoder, kan systematiske oversikter gi reliable vurderinger av effekter av intervensjoner og mer holdbare konklusjoner (Helsebiblioteket, 2016). De kan også identifiserer mangel på evidens og på denne måten bidra til retningslinjer ved fremtidig forskning (Gopalakrishnan & Ganeshkumar, 2013). Som følge av dette vil de være en viktig del av utviklingen av kliniske retningslinjer for en bestemt diagnose. Samtidig som de gir lett tilgang til informasjon vil de kunne forbedre generaliserbarhet av resultater, skape nye forskningshypoteser og øker presisjon av resultater (ibid).

Det er viktig å være observant på at det kan forekomme svakheter ved systematiske oversikter. Faktorer som vil kunne medføre feil er kvaliteten på rapporteringen, lokalisering og seleksjon av studier (Gopalakrishnan & Ganeshkumar, 2013). For å kunne vurdere disse faktorene er det hensiktsmessig gjennomføre kvalitetsvurderinger av de inkluderte studiene. Verdien av systematiske oversikter vil avhenge av kvaliteten på rapporteringen ved de ulike studiene, som man kan finne mer ut av ved standardiserte sjekklister (Helsebiblioteket, 2016). Fremstår rapporteringen mangelfull vil det kunne begrense leserens evne til å vurdere styrker og svakheter (Gopalakrishnan & Ganeshkumar, 2013). Gjennomfører man ikke en metodologisk vurdering, vil man heller ikke vite noe om kvaliteten på den systematiske oversikten.

For å besvare forskningsspørsmålet ble det valgt å gjennomføre en systematisk oversiktsartikkel for å gi et balansert bilde av hva forskningen viser angående problemstillingen (Helsebiblioteket, 2016c). Oppgaven ble bygd opp i henhold til de anbefalte retningslinjene for rapporterings punkter for systematiske oversiktsartikler (PRISMA) gjennom design, analyse og rapportering (Page et al., 2021). Samtidig ble Cochrane sin håndbok for systematiske oversiktsartikler benyttet som en guide for gjennomføring av selve studien (Cumpston et al., 2019). Dette kunnskapsgrunnlaget skal kunne gi leseren en oversikt over hva som finnes om emnet og på kvaliteten av forskningen (Lau, 2017). Designet skal gi mulighet til å systematisk vurdere troverdigheten og risiko for skjevheter (bias) i identifiseringen, utvelgelsen, vurdering og sammenfatningen av resultatene fra de ulike studiene (ibid). Denne systematiske oversikten vil bli brukt for å analysere og vurdere effekten av HVI hos personer med langvarig akilles tendinopati.

En systematisk oversikt skal skrives etter bestemte kriterier. For å følge internasjonal standard er det benyttet «The PRISMA 2020 statement» som nevnt tidligere. Sjekklisten er laget for å guide forfatteren av systematiske oversikter til å gjengi hvorfor de har valgt å skrive om temaet, hvordan de har arbeidet og hvilke resultater de fant (Page et al., 2021).

4.3 Inklusjon/Eksklusjon av studier

Forskningsspørsmålet og prosessen med å finne inklusjons- og eksklusjonskriterier ble utformet ved hjelp av verktøyet PICO. PICO er en forkortelse for elementer som ofte vil være med i et spørsmål (populasjon, intervensjon, sammenligning og utfallsmål). PICO gir struktur og klargjør spørsmålet for litteratursøk, utvelgelse og kritisk vurdering av litteraturen (Helsebiblioteket, 2016a).

Tabell I: Forskningsspørsmålet satt opp ved hjelp av PICO.

P:	Population/problem	Personer (18-65år) med langvarig akilles tendinopati (>2 mnd)
I:	Intervention	Ultralyd veiledet High volume Injection (HVGI)
C:	Comparision	Placebo injeksjon
O:	Outcome	Pasient rapportert smerter og funksjonsnivå ved standardisert utfallsmål

Populasjon

Pasienter med en klinisk diagnose av akilles tendinopati med langvarige plager. Studiene som inkluderes bør nevne at en klinisk diagnose er stilt. Personer med tendinopati i midtre del og innfestning av akilles og kombinasjoner av disse (om slike studier eksisterer) vil inkluderes. Om lokalisering av akilles tendinopati ikke er identifiserbar utfra rapporten, vil forfatterne bli kontaktet. Om typen tendinopati fortsatt er ukjent, vil forsøket bli ekskludert for videre analyse. De diagnostiske kriteriene brukt i det opprinnelige studiene vil bli fulgt. Studier med idrettsutøvere, mosjonister og/eller inaktive personer vil bli inkludert. Bare studier som undersøker voksne personer med akilles tendinopati (alder >18 år) vil bli inkludert for å forhindre inklusjon av yngre pasienter med tilstander relatert til vekst (Severs diagnose). Pasienter med nevrologiske eller revmatologiske diagnoser vil ikke inkluderes.

Studier

Jeg vil vurdere effekten av HVI og forsøke å vurdere overførbarheten til klinisk praksis. Den systematiske oversikten vil kun bestå av originalartikler. Dette sikrer at teksten ikke er bearbeidet og at den er presentert av opprinnelige forfattere. Randomiserte kontrollerte studier er regnet for å være gullstandard innen forskning på effekter av tiltak, og andre studiedesign blir ekskludert.

Publiserte eller upubliserte randomiserte kontrollerte studier, hvor en full rapport eller full protokoll av et fullstendig forsøk er tilgjengelig vil inkluderes. Studier som evaluerer effekten

av HVI i partielle eller komplette rupturer av Akilles vil bli ekskludert. Studiene skal være eksperimentelle og gjennomført i henhold til standardene for randomiserte kontrollerte studier som evaluerer effekten av High Volume Injeksjonsterapi for akilles tendinopati.

Utfallsmålene, smerte og funksjon, hos deltakerne må ha blitt vurdert i forkant av, under og etter intervensjonsperioden. Det finnes flere validerte scoringsskjema for smerte- og funksjonsnivå relatert til aktiviteter som inkluderer akilles problematikk. Det må være spesifisert hvilket scoringsskjema som er brukt i de ulike randomiserte kontrollerte studiene.

Type intervensjoner

All forskning på HVI vurdert mot kontroll behandling er passende for inklusjon. Forsøk med kombinerte intervensjoner (High Volume Injection + øvelser/trening) vil være passende, så lenge samme behandling ble gitt til alle deltakere i intervensjonsgruppen. Hovedsakelig skal High Volume injeksjon bestå av en stor dose (min. 30mL) saltvann (saline) og en mengde (10mL) lokalbedøvelse (lidokain). I litteraturen refereres det til en stor mengde væske ved injeksjonen (opp til 50mL), hovedsakelig bestående av saltvann, en liten mengde lokalbedøvelse og litt kortikosterioder. Injeksjonsområdet beskrevet er mellom anteriore del av Kaegers fettpute og dorsalt for akillessene ved hjelp av Ultralyd. Det er viktig at injeksjonsvæske, injeksjonsmengde og injeksjonssted beskrives i inkluderte studier for å kunne vurdere de opp mot hverandre.

Inklusjonskriterier

- Personer mellom 18-65 år
- Klinisk diagnostisert med Akilles tendinopati
- Akilles tendinopati i mer enn 2 mnd.
- High Volume Guided Injections + trening
- Randomisert kontrollert studie
- Validerte skjema for smerte og funksjon i underekstremiteter
- Originalartikler, studier med mer enn 10 deltakere

Eksklusjonskriterier

- Ikke klinisk diagnostisert med Akilles tendinopati / Mangler klinisk diagnose
- Pasienter med historie av seneruptur i akilles
- Pasienter med tendinopatier andre steder og individer med systemisk og/eller nevrologisk sykdom

- HVI er ikke intervensjonen som undersøkes
- Sekundærartikler
- Studier med færre enn 10 deltakere
- Forskning eldre enn 10 år
- Sekundærartikler
- Ulik injeksjonsteknikk / Injeksjonsmengde
- Ikke validerte utfallsmål
- Færre enn 10 deltakere

4.4 Søkestrategi

For å kartlegge fagfeltet ble det gjennomført et prøvesøk hvor forskningsspørsmålet ble satt inn i en PICO-tabell. Det ble i første omgang kun søkt i PubMed ved hjelp av ulike nøkkelord.

Noen nøkkelord som ble brukt;

Tendinopathy, tendinopati, tendinosis, tendinose, tendinitis, achilles, High Volume Injection, High Volume Guided Injections. Flere nøkkelord vil kunne letes opp ved å benytte MESH-termer og lete i tidligere artikler på akilles tendinopati og injeksjoner.

Utformingen av søkestrategi ble etter dette utviklet i samarbeid med bibliotekar ved Universitetet i Bergen. Det ble forsøkt å utvikle en sensitiv søkestrategi for ulike databaser, ettersom søk i flere databaser kan redusere risiko for å gå glipp av relevant forskning innenfor problemstillingen (Strømme, 2019).

4.5 Litteratursøk

Det ble gjennomført et systematisk søk i Pubmed, Embase og Cochrane Library. Det ble i tillegg søkt gjennom Google, Google Scholar og relevante websider for grå litteratur. Søkstrengen fra Pubmed;

("Tendinopathy"[MeSH Terms] OR "Achilles Tendon"[MeSH Terms] OR "achilles tendinitis"[Title/Abstract] OR "achilles tendinopath*"[Title/Abstract]) AND ("high volume image guided injection*"[Title/Abstract] OR "high volume injection*"[Title/Abstract] OR "HVIGI"[Title/Abstract] OR "HVI"[Title/Abstract] OR "Image-guided"[Title/Abstract] OR "interventional radiology"[Title/Abstract])

Søkehistorikken fra PubMed og Embase ligger vedlagt. Ettersom søket i Cochrane ikke ga noen artikler er ikke søket vedlagt. Søket ble avsluttet 1.juli 2022, og alle Randomiserte Kontrollerte Studier (RCT) som evaluerte effekten av High Volume injeksjoner på langvarig akilles tendinopati ble vurdert. Det ble søkt på engelsk. Prosessen ved litteratursøk fulgte PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses) sine retningslinjer. Ulike kombinasjoner av nøkkelord ble gjennomført ved «AND» eller «OR» i søkestrengen. Referansene i relevante artikler ble undersøkt for å se etter ytterligere artikler som ikke var publisert.

Alle titler og abstrakt som litteratursøket ga ble gått gjennom og vurdert i henhold til inklusjon. Og eksklusjonskriteriene. Om det oppstod usikkerhet ble en tredjepart kontaktet for diskusjon, og referansen ble vurdert i fulltekst. Referanser som møtte inklusjonskriteriene, ble lest i sin helhet. Forskningen ble vurdert i henhold til eksklusjon og inklusjon i sin helhet. Søkestrategi og treff ligger som vedlegg.

4.6 Seleksjon av studier

Etter fullført søk i databasene ble alle referanser overført til referansesystemet EndNote. Duplikater ble deretter fjernet av Endnote, samtidig som det ble gjennomført manuelt. Titler og abstrakt ble lest gjennom og vurdert uavhengig av hverandre. Det ble vurdert inklusjon og eksklusjon kriterier til fulltekst artikler. Om det var usikkerhet rundt inklusjon/eksklusjon ble det søkt konsensus hos veileder. Om det fortsatt var uenighet, skulle en tredjepart avgjøre. Begrunnelser for eksklusjon/inkludering ble dokumentert gjennom et PRISMA flyt diagram som vises i resultatkapittelet (Page et al., 2021).

4.7 Dataekstraksjon

Forfatter undersøkte alle studier ved å lese titler, abstrakt, full-tekst i henhold til inklusjon og eksklusjon kriteriene som nevnt tidligere. Den kvalitative data i de selekterte studiene ble hentet ut ved hjelp av et standardisert skjema og satt opp i to tabeller (Tabell III og Tabell VI). Data hentet ut inkluderte etternavn til førsteforfatter, publikasjons år, nivå av bevis (Level of evidence = LOE), studiedesign, publikasjons land, antall pasienter (n), aktivitetsnivå, varighet symptomer, kjønn og klinisk diagnose.

4.8 Metodisk kvalitet og risiko for skjevhet

Alle studier ble vurdert i henhold til Level of evidence (Wright et al., 2003). Cochrane Risk of Bias Tool v2² ble brukt for å vurdere risikoen for skjevhet for hvert utfallsmål per studie, og for utfallsmål over en direkte sammenligning. Vi undersøkte risikoen for skjevhet (bias) basert på en vurdering av skjevhet i forbindelse med;

- Utvalget
- Utførelse
- Deteksjon
- Slitasje
- Rapportering

Samtidig ble det gjennomført en samlet kvalitetsvurdering av studiene basert på sjekkliste fra helsebiblioteket (Helsebiblioteket, 2016b). Sjekklisten er en metode for å vurdere den interne validiteten. Denne sjekklisten vurderer kvaliteten og rangerer dem i henholdsvis 4 ulike nivåer:

- *Høy kvalitet:* Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon
- *Middels kvalitet:* Antas at det er liten sjanse for svakhetene faktisk kan endre studiens konklusjon
- *Mangelfull/ lav kvalitet:* Svakheter kan innebære at studiens konklusjon er gal.
- *Ekskluderes:* Ingen kriterier møtt

Uenighet eller tvil ble diskutert med veileder. Eventuelt kunne det ved vedvarende uenighet ha blitt konsultert en ekstern tredjepart.

4.9 Statistisk analyse

Dataanalysene fremstilles ved bruk av deskriptiv statistikk ved hjelp av Microsoft Excel. Deskriptiv statistikk, også kalt beskrivende statistikk kan brukes for å visualisere datasettet. I denne studien er datamaterialet presentert som vektete gjennomsnitt og standardavvik (SD) ved de ulike studiene utregnet i Microsoft Excel. Statistiske analyser fra de inkluderte studiene ble brukt for å avgjøre statistisk signifikans av dataene. P-verdiene er hentet fra de originale studiene. Det ble deretter gjennomført en narrativ analyse av disse data.

² Hentet fra Cochrane sin håndbok. (<https://handbook-5-1.cochrane.org/>)

5. Resultat

5.1 Inkluderte studier

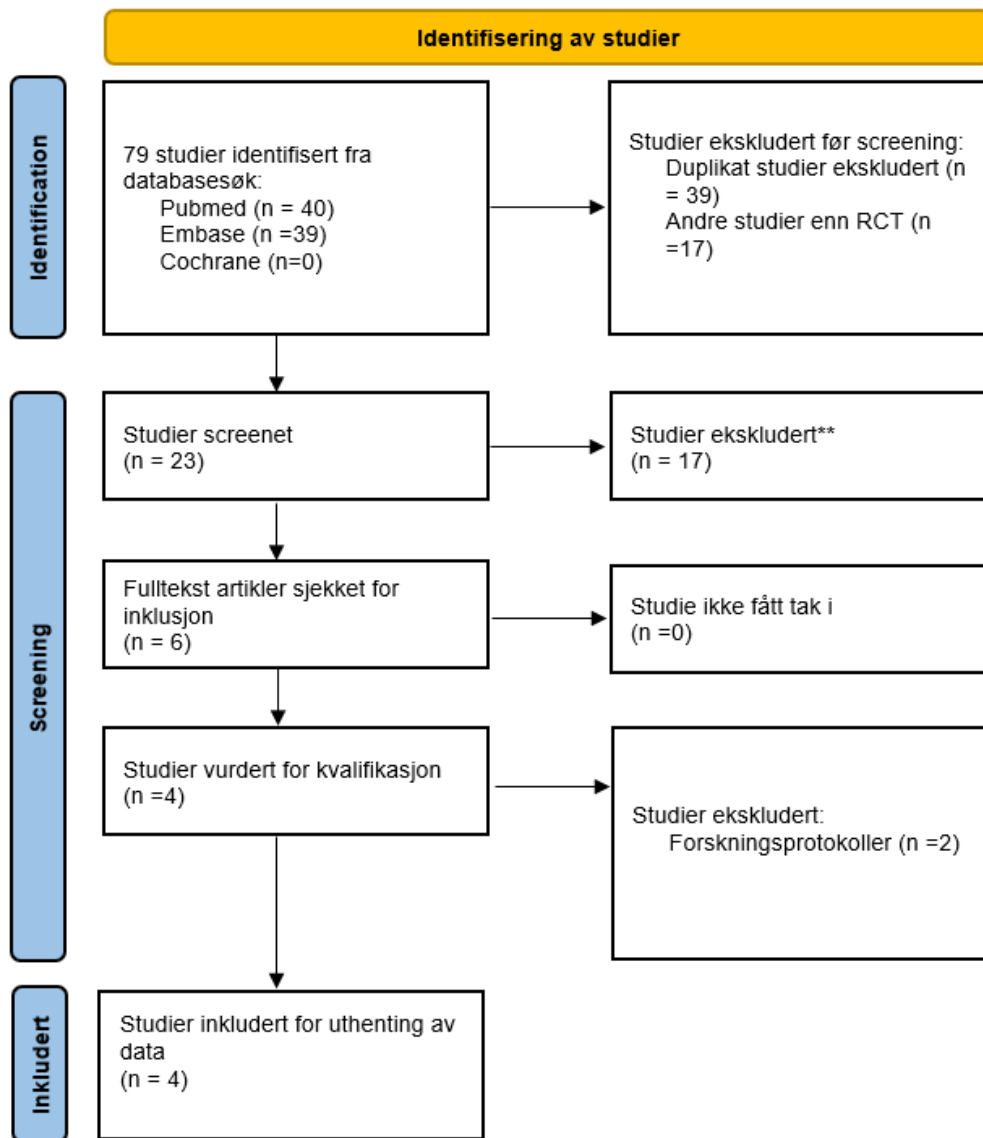
Søket i PubMed, Embase, Cochrane og ytterligere søk i grå litteratur (Google Scholar) ga 79 mulige relevante publikasjoner angående High Volume Injection og effekt på Akilles tendinopati. Etter fjerning av duplikater så var det 40 studier hvor det ble lest tittel og abstrakt i henhold til problemstillingen. 17 ble ekskludert som følge av at de ikke var RCT gjennom automatisert funksjon i databasene. De resterende 23 studiene ble undersøkt gjennom å lese abstrakt i forhold til inklusjon og eksklusjonskriterier. Av disse var det 6 Randomiserte kontrollerte studier som ble screenet i fulltekst analyse. 4 studier (N=227 pasienter) publisert fra 2017 – 2022 møtte våre kriterier og ble inkludert i den systematiske oversiktsartikkelen (Boesen et al., 2017; Boesen et al., 2019; van der Vlist et al., 2020; Barker-Davies et al., 2022). Av disse var 2 fra Danmark, 1 fra Nederland og 1 fra Storbritannia. 2 studier ble ekskludert som følge av at det var forskningsprotokoller for studier som skulle gjennomføres. Detaljert informasjon er vist i Figur 1 og Tabell II. Studiene fulgte PRISMA³ sjekklisten.

Tabell II Ekskluderte studier.

Forfatter (år)	Studiedesign	Begrunnelse for eksklusjon
Barker-Davies et al. (2017)	RCT	Forskningsprotokoll gjennomført 2017-2022
Malliaras et al. (2021)	RCT	Forskningsprotokoll gjennomføres 2021-

De 4 inkluderte studiene er publisert mellom 2017 og 2022. Felles for alle studiene er at de søker effekt av High Volume Injection ved langvarig (>2mnd) akillessene tendinopati vurdert ved VISA-A. Felles for alle er at de har et høyt nivå for bevis (Level of Evidence), høy kvalitet, og er gjennomført på en europeisk befolkning og har voksne deltakere (>18år). En mulig skjevhet ved dette systematiske litteraturstudiet er at flere av studiene har ulike injeksjonspreparater og metoder for gjennomføring av studiene.

³ PRISMA – preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.



Figur 1. PRISMA flyt diagram av studieselektering.

Antall forsøkspersoner (N) varierer fra 28 til 80, og 3 av 4 studier har kun menn blant sine forsøkspersoner. 3 av studiene har kontrollgrupper, mens en studie gjennomfører uten en kontrollgruppe (Boesen et al., 2019).

5.2 Karakteristikk av de inkluderte studiene

De tilgjengelig data for antall pasienter hentet fra de inkluderte studiene er vist i Tabell III. Pasienter med symptomer både i akilles og patellarsene ble inkludert i ett av studiene (Barker-Davies, 2022). En av studiene viste ikke til en kontrollgruppe, men til to ulike intervensjonsgrupper (Boesen, 2019). Symptomvarigheten til pasientene var alle over 2

måneder, og i ett av studiene var symptomvarigheten over 6 måneder. I alle studier var det en klinisk diagnose av Akilles tendinopati, hvor tidligere behandling har feilet. Alle pasientene hadde oppfølging minst 3 måneder etter de spesifikke intervensjonene. Alle som fikk High Volume Injeksjoner som behandling fikk en injeksjon. Andre injeksjoner (PRP), ble gitt i 4 omganger, med 2 uker intervall mellom. Alle de inkluderte studiene hadde ulike treningsprotokoller for intervensjonsgruppene. Innad i hver studie var treningsprotokollene like. De ulike studiene varierte fra eksentrisk trening til fasebaserte treningsprogram.

Primære utfallsmål

Hovedutfallsmål ved alle studiene er smerte og funksjon målt ved hjelp av det standardiserte skjemaet «Victorian Institute of Sport Assessment – Achilles (VISA-A)». Visa-A er det eneste valide ($P < .01$) og reliable (test-retest reliabilitet, $r = 0,98$) målet for å undersøke smerte og funksjon ved akilles tendinopati (van der Vlist et al., 2021). Artikler som har brukt dette utfallsmålet kan sammenlignes direkte og analyseres statistisk i en systematisk oversikt. VISA-A er rapportert i faste tidspunkt i alle studiene og kan sammenlignes med hverandre (Baseline, uke 6, uke 12, uke 24). Studiene innehar ulike sekundære utfallsmål og er av denne grunn ikke sammenlignet i denne systematiske oversikten.

Tabell III. Karakteristikk av populasjon ved de inkluderte studier

Førsteforfatter (år)	Studie-design	LOE	Antall Pasienter (N)	Gj.snitts alder	Varighet symptom	Land	Kjønn	Klinisk diagnose
Boesen et.al (2017)	RCT	1	57	18-59	>3mnd	Danmark	Menn	Akilles tendinopati
Boesen et.al (2019)	RCT	1	28	18-59	>3mnd	Danmark	Menn	Akilles tendinopati
Van der Vlist (2020)	RCT	1	80	18-70	>2mnd	Nederland	M/K	Akilles tendinopati
Barker-Davies (2022)	RCT	1	62	18-55	>6mnd	England	Menn	Akilles + Patellar tendinopati

5.3 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Den metodologiske kvaliteten til studiene er evaluert ved hjelp av et egne verktøy. Detaljert informasjon om kvalitetsvurderingen er vist i Tabell IV og V. Alle studiene var Randomiserte kontrollerte studier og risiko for skjevhet (BIAS) ble evaluert ved bruk av Cochrane sitt eget

Bias verktøy, kalt ROB-2 ⁴(Higgins JPT, 2022). Vurderingen ble gjennomført av undertegnede og deretter diskutert med veileder for konsensus.

Tabell IV. Risiko for skjevhet (ROB-2 verktøy)

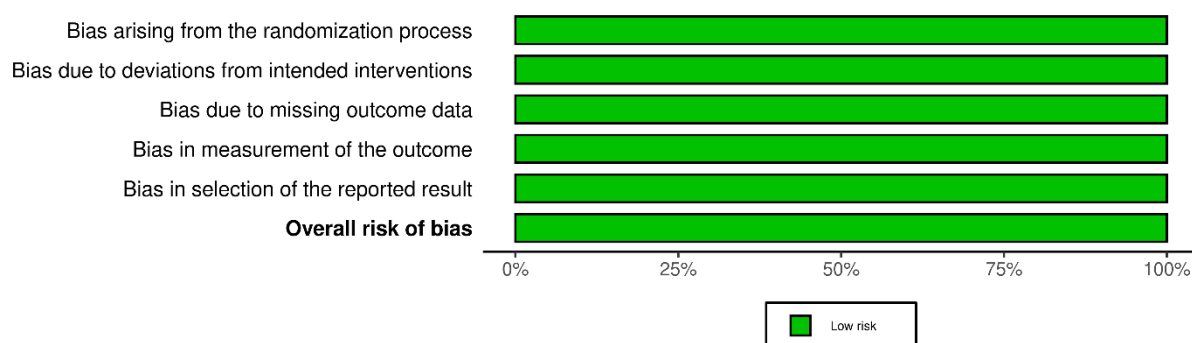
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Boesen et al. (2017)	+	+	+	+	+	+
Boesen et al. (2019)	+	+	+	+	+	+
Van der Vlist et al. (2020)	+	+	+	+	+	+
Barker-Davies et al. (2022)	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
+ Low

I tillegg ble de samme studiene vurdert i henhold til sjekklister fra helsebiblioteket, for å vurdere kvaliteten til de enkelte studiene ytterligere. Alle studiene ble klassifiserte med en høy kvalitet og «lav risiko» for bias. Denne vurderingen ble kun gjort av undertegnede. Samlet risiko for systemiske feil og bias i inkluderte studier vurderes til å være lave.

Tabell V. Prosentvis risiko for skjevhet (Rob-2 verktøy)



⁴ ROB-2 : Risiko of Bias tool 2

5.4 High Volume Injeksjoner

Beskrivelse av de ulike intervensjonene, injeksjoner (type/dose), utfallsmål (VISA-A) og studienes konklusjon er fremstilt i Tabell VI.

Tabell VI. *Karakteristikk av inkluderte studier.*

Første-forfatter (år)	Intervensjon	Gj. snitts-alder	Injeksjon (type/dose)	Utfalls mål	Konklusjon
Boesen et al. (2017)	HVI + Eksentrisk trening	41.9 +/- 12.2	HVI: 1 x 50mL (10mL 0,5% bupivacaine hydrochloride + 20mg Depo-Medrol+ 10mL x 4 Saline)	VISA-A	HVI i kombinasjon med eksentrisk trening i kronisk AT virker mer effektiv for å redusere smerte, forbedre aktivitetsnivået og redusere senetykkelse og intratendinøs vaskularitet enn eksentrisk trening alene. HVI kan være mer effektivt for å forbedre utfall av kronisk AT enn placebo.
	Placebo injeksjon + Eksentrisk trening	40.9 +/- 6.6	Placebo: 4 ML Saline		
Boesen et al. (2019)	HVI m/Kortikosteroider + Tung eksentrisk trening	43.2 +/- 6.1	HVI m/kortikosteroider: 50mL (10mL lokal bedøvelse (0,5% Bupivacaine hydrochloride) og 20mg Depo-Medrol (40mg/m methylprednisolone acetate) + 4 x 10mL Saline)	VISA-A	HVI med eller uten kortikosteroid i kombinasjon med eksentrisk trening virker effektiv ved AT. HVI med kortikosteroid viste en bedre kortsiktig forbedring enn HVI uten kortikosteroid, noe som indikerer en korttidseffekt av kortikosteroid i HVI-behandling av AT
	HVI u/Kortikosteroider + tung eksentrisk trening	42.7 +/- 6.1	HVI: 50mL (10mL lokal bedøvelse (0,5% Bupivacaine hydrochloride) + 4 x 10mL Saline)		
Van der Vlist (2020)	Hvi + Eksentrisk overload program	46.9 +/- 8.1	HVI: 50mL (8mL 0.9% sodium chloride solution (saline) og 2mL (1% lidokain))	VISA-A	HVI uten kortikosteroider i tillegg til vanlig pleie er ikke effektivt for symptomreduksjon hos pasienter med kronisk midportion Akilles tendinopati. På bakgrunn av funn anbefales ikke bruk av HVI hos denne pasientgruppen
	Placebo injeksjon + eksentrisk overload program	48.9 +/- 9.9	Placebo: 2mL (saline og lidokain) utført med 5 injeksjoner (0,5mL per, ingen i siste injeksjon)		
Barker-Davies et al (2022)	HVI u/steroider + Fasebasert trening ihht symptomer (1-4).	33.8 +/- 6.0	HVIGI group: 0.5% bupivacaine (10 mL = 50 mg) + 30 mL of saline	VISA-A	Studiet viste ikke at HVI var overlegen i forhold til kontrollinjeksjon. På tvers av alle gruppene var det imidlertid betydelige forbedringer etter 24 uker
Placebo injeksjon + Fasebaser trening ihht symptomer (1-4).	30.7 +/- 6.9	Low-volume (3 mL) peritendinous local anesthetic (control group): 0.5% bupivacaine (3 mL = 15 mg)			

VISA-A økte i alle gruppene, ved hvert måletidspunkt ($P < 0.05$) i studiet til Boesen et al. (2017). VISA-A var signifikant høyere i HVI gruppen (6 uker = 27.1 +/- 3.1 poeng; 12 uker = 28.8 +/- 4.1) vs. placebo gruppen (6 uker = 9.9 +/- 3.3; 12 uker = 10.6 +/- 3.0) ved 6 og 12 uker (Boesen et al, 2017). I tillegg til injeksjonen fulgte alle deltakere et eksentrisk treningsprogram.

I Boesen et al. (2019) sin studie økte VISA-A skåren i alle gruppene ved alle måletidspunkt ($P < 0.05$). VISA-A økte signifikant mer i gruppen HVI med kortikosteroider (6 uker = 30.6 +/-

2.8); 12 uker= 31.9 +/- 4.5) versus HVI alene (6 uker= 13.8 +/-4.1; 12 uker= 14.8 +/- 3.1) ved 6 uker og 12 uker (P<0.05). Det var ingen gruppeforskjell ved 24 uker (HVI m/kortikosteroider= 26.4 +/- 5.3; HVI = 23.7 +/- 3.3) (Boesen et al., 2019). Som man kan se av oversikten benytter ikke Boesen et al. (2019) en kontrollgruppe ved gjennomføring av sin studie. Studiet har to grupper som ser på effekt, en gruppe med HVI og den andre med HVI med kortikosteroider. Deltakerne gjennomførte eksentrisk trening i tillegg til injeksjon.

I studien til Van der Vlist et al. (2020) endret VISA-A skårene seg signifikant, fra 40,4 (95% konfidensintervall 32.0 – 48.7) ved baseline til 59.1 (50.4-67.8) ved 24 uker i HVI gruppen, og fra 36.9 (27.1-46.8) til 58.5 (47.9-69.1) i placebo gruppen. Disse gjennomførte 6 uker med øvelser før studiet, og fortsatte med et fasebasert (isometrisk, konsentrisk og eksentrisk) øvelsesprogram (van der Vlist et al., 2020). Den samme studien viser til positive verdier som favoriserer HVI gruppen, men ingen signifikante forskjeller mellom begge intervensjonsgruppene på noe måletidspunkt (95% konfidens intervall – 17.8 til 18.8) (Van der Vlist et al., 2020). Ved uke 12 og 24 viser data en forskjell i gruppene som er i favør HVI.

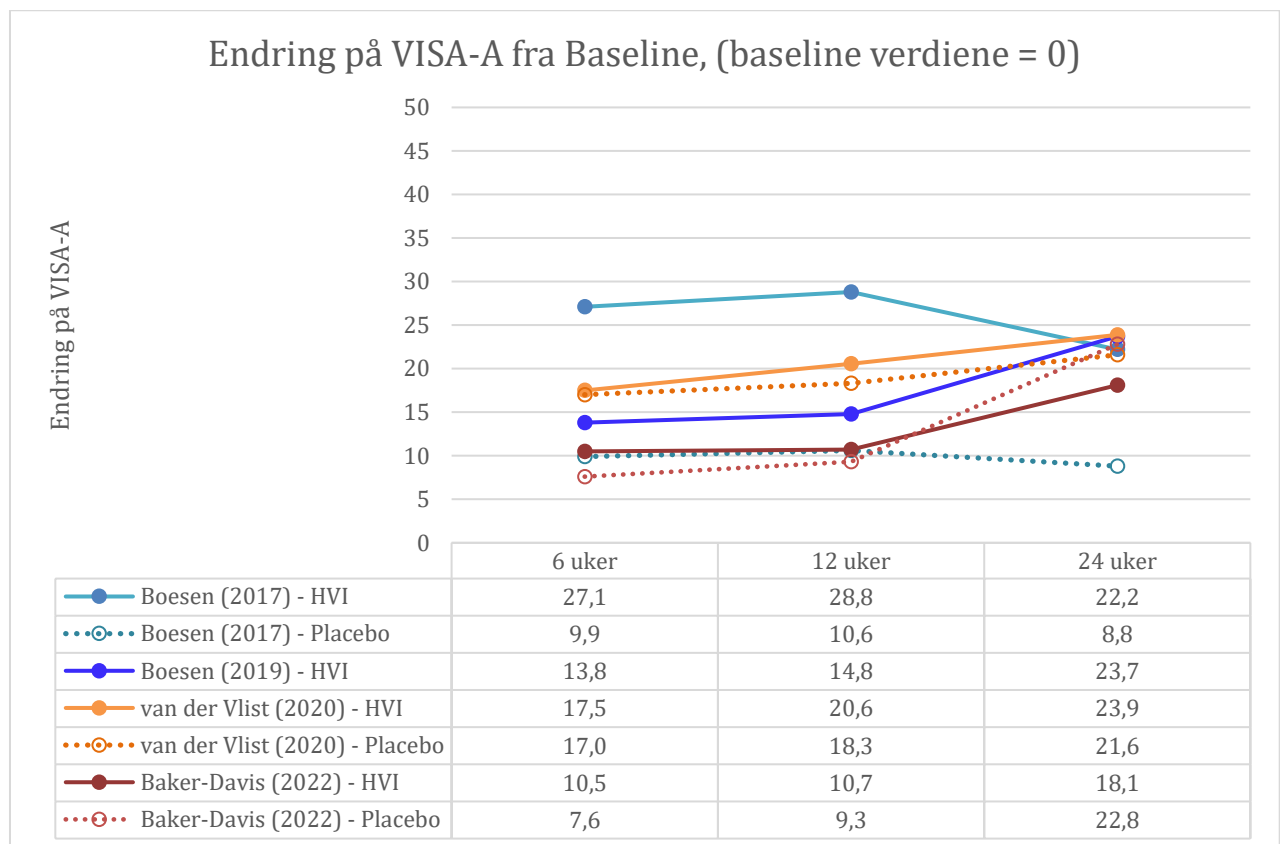
Barker-Davies et al. (2022) sin studie viser til ingen forskjell ved 24 uker ved placebo injeksjon og High Volume Injeksjon. Samtidig indikerer studien signifikante forbedringer i alle grupper sammenlignet med baseline ved 12 og 24 uker. Tallene viser en forbedring ved 6 uker i HVI gruppen. Denne studien vurderte både pasienter med Akilles og patellar tendinopati, hvor resultatene oppgitt enten i forbindelse med VISA-A eller VISA-Patella (VISA-P). I denne studien fulgte alle deltakerne et fasebasert treningsprogram i henhold til symptomer.

Tabell VII. *Oversikt over endring VISA-A score ved HVI injeksjon ved de ulike studiene.*

Førsteforfatter (år)	Intervensjon	Baseline	6.uke	12.uke	24.uke
Boesen et al. (2017)	HVI	52.5 +/- 12.8	27.1 +/- 3.1	28.8 +/- 4.1	22.2 +/- 4.6
	Placebo injeksjon / kontroll	59.2 +/-10.1	9.9 +/- 3.3	10.6 +/-3.0	8.8 +/- 3.3
Boesen et al. (2019)	HVI m/Kortikosteroider	52.0 +/-13.7	30.6 +/-2.8	31.9 +/-4.5	26.4 +/-5.3
	HVI u/Kortikosteroider	48.4 +/- 14.3	13.8 +/- 4.1	14.8 +/- 3.1	23.7 +/- 3.3
Van der Vlist et al. (2020)	HVI	44.4 +/- 15.5	17.5	20.6	23.9
	Placebo injeksjon / kontroll	41.0 +/-16.0	17.0	18.3	21.6
Barker-Davies et al (2022)	HVI u/kortikosteroider	43.3 +/- 12.1	10.5 +/- 11.5	10.7 +/-15.6	18.1 +/-16.0
	Placebo injeksjon / kontroll	37.0 +/- 13.4	7.6 +/-14.3	9.3 +/-16.5	22.8 +/-16.7

5.5 HVI effekter (endring i VISA-A i identifiserte studier)

Boesen et al. (2017) viser til at HVI i kombinasjon med eksentrisk trening ved langvarig akilles tendinopati virker gi en høyere kortidseffekt ved å redusere smerter, øke aktivitetsnivå og redusere senetykkelse og intratendinøs vaskularitet enn eksentrisk trening alene. Boesen et al. (2017) viser signifikant endring i VISA-A ved uke 6 og uke 12. Samtidig kan man se at intervensjonsgruppen som fikk HVI (med kortikosteroider) reduserer sin VISA-A score fra 12 til 24 uker. HVI injeksjonen i forskningen til Boesen et.al (2017) er presentert som en HVI, men inneholder kortikosteroider. Dette vil jeg belyse og gå nærmere inn på i diskusjonen. Ved de andre studiene kan man se at HVI viser en tendens til forbedring ved alle injeksjoner, både HVI og placebo. Denne er ikke signifikant for HVI sammenlignet mot placebo. Barker-Davies et al. (2022) viser til størst endring ved placebo gruppen fra 12 til 24 uker etter injeksjonen. Boesen et al. (2019) viser til at HVI med kortikosteroider viser en bedre kortidseffekt enn HVI uten kortikosteroider. 2 av studiene viser ingen signifikant forbedring ved HVI uten kortikosteroider sammenlignet med kontrollgruppen (Barker-Davies et al., 2022; van der Vlist et al., 2020)



Figur 1. Endring på VISA-A fra Baseline oppgitt ved uke 6, 12 og 24 uker.

Barker-Davies et al. (2022) og Van der Vlist et al. (2020) finner heller ikke at HVI er mer effektiv for å dempe symptomer over lengre tid hos pasienter ved langvarig akillessene tendinopati utover kontroll injeksjoner eller konservativ behandling. Til tross for at Barker-Davies et al. (2022) konkluderer med dette, viser tallene i studien at HVI viser en signifikant forbedring etter 6 uker sammenlignet med kontrollgruppen. Resultatene viser til signifikant forbedring ved alle injeksjoner ved uke 12 og 24 (Barker-Davies et al., 2022). I alle studiene viser de ulike injeksjonene en forbedring ved 12 og 24 uker.

6.Diskusjon

Hensikten med denne studien var å systematisk undersøke litteraturen for å vurdere effekten av High Volume injeksjoner ved langvarig akilles tendinopati. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller på VISA-A (smerte og funksjon) mellom gruppene med High Volume Injeksjoner (HVI) uten kortikosteroider og placebo injeksjoner. Det som derimot er tydelig, er at både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen viser en betydelig forbedring etter 24 uker. Dette er interessant ettersom akilles tendinopati ofte medfører at man forsøker mange ulike intervensjoner uten effekt på smerte og funksjon. Denne systematiske oversikten viser altså ikke en signifikant effekt ved HVI, men positive effekter ved HVI og Placebo injeksjoner i de inkluderte studiene.

6.1 Hva viser resultatene?

Målet med denne studien var gjennomføre et systematisk litteratursøk ved å evaluere publiserte RCT som vurderer effekten av HVI ved langvarig akilles tendinopati. Resultatene viser de første dataene spesifikke til akilles tendinopati og vurdering av effekt ved HVI med VISA-A som er et standardisert utfallsmål. Den første RCT på området ble først publisert av Boesen et al. (2017), og det har frem til da manglet RCT angående effekt ved HVI for akilles tendinopati. Chan et al. (2008) er trolig de første som lagde en hypotese med HVI som en mulig behandlingsintervensjon til akilles tendinopati. Til tross for manglende forskning som demonstrerer effektiviteten til injeksjoner benyttes denne intervensjonen oftere i kliniske praksis, spesielt hos pasienter med langvarige plager hvor de konservative intervensjonene ikke gir effekt. En styrke, men også en mulig begrensning ved alle studiene er nettopp trening/øvelser. I alle de inkluderte studiene er det inkludert ulike treningsintervensjoner. Disse intervensjonene er ulike treningsprotokoller og har mest trolig ikke påvirket resultatene, ettersom det ikke fins bevis for at en treningsform er bedre enn en annen ved denne diagnosen

(Wilson et al., 2018). Samtidig har man ikke undersøkt om injeksjonsbehandlingene (HVI og Placebo) alene gir annen effekt enn kun treningsintervensjon alene.

Alle gruppene (HVI og Placebo) viser en forbedring både ved 6 uker (unntatt HVI ved en studie⁵), 12 uker og 24 uker. Men ingen av studiene med HVI (u/ Kortison) viser en signifikant større endring enn placebo. Til tross for dette viser alle studiene positiv endring ved 12 og 24 uker. Ved 24 uker viser både HVI og Placebo injeksjon en endring på over 15 poeng på VISA-A. Tidligere forskning har estimert den minste kliniske endringen som må til for å være 10 poeng endring på VISA-A (Boesen et al., 2017). Dette er ikke basert på forskning rundt akilles tendinopati i midtre del. Derimot er det kommet en helt ny kohort studie som evaluerer VISA-A i midtre akilles tendinopati og sammenligner det mot andre pasient rapporterte utfallsmål (Sigurethsson & Gravare Silbernagel, 2022). Her viser de til at den minste kliniske endringen som må til for å skape en effekt er 23.5 poeng på VISA-A fra baseline (ibid). Ved 24 uker viser Boesen et al. (2019) til en endring på 23,7 poeng og Van der Vlist et al. (2020) til en endring på 24,1 poeng. Samtidig som det ikke er statistisk signifikante endringer mellom intervensjonsgruppene, viser HVI den minste kliniske endringen som skal til for å tolke det som viktig i forskningssammenheng (Sigurethsson & Gravare Silbernagel, 2022). Det betyr at HVI sammenlignet med placebo kan gi en mer betydelig positiv effekt etter 24 uker.

Samtidig som HVI benyttes oftere, fremstår det som en mangel at man ikke har definert innholdet i HVI. Selve definisjonen HVI fremstår noe splittet, da det tradisjonelt ikke skiller på HVI med eller uten kortikosteroider. Chan et al. (2008) som var noen av de første som benyttet metoden beskriver at de legger inn en liten mengde kortikosteroider, uten at de tillegger dette noe vesentlig betydning. Dette til tross for at hypotesen er at injeksjonen med Saline (saltvann) mekanisk skader neovaskulariseringen og omkringliggende nerver (Chan et al., 2008). De inkluderer en liten mengde, selv om kortikosteroider frarådes som behandling for tendinopati på grunn av skadelige langtidseffekter og risiko for ruptur i akillessenen (Coombes et al., 2013; Newnham et al., 1991; Vallone & Vittorio, 2014). Uten en klar definisjon vil videre forskning begrenses av at man måler effekten av ulike injeksjoner. Et godt eksempel på dette viser Boesen et al. (2017) som i sin studie viser mest endring på VISA-A fra baseline til uke 6 (27.1 +/- 3.1) og 3 mnd (28.8 +/- 4.1). I sin beskrivelse av intervensjonen oppgir de at de benytter HVI. Det som ikke fremgår like klart er at de har inkludert kortikosteroider ved denne injeksjonen, ettersom de definerer det som en liten mengde uten noe særlig betydning. Det er den eneste

⁵ Van der Vlist et al. (2020)

studien som er inkludert i denne systematiske oversikten som viser en signifikant endring ved 6 uker (27.1 +/- 3.1), 12 uker (28.8 +/- 4.1) og 24 uker (22.2 +/- 4.6) i favør HVI. Dette støttes av tidligere forskning som viser til at kortikosteroid injeksjoner har demonstrert korttidseffekt, hvor det kan oppstå tilbakefall av symptomer på lang sikt (Malliaras et al., 2021). Både korttidseffekt og tilbakefall av symptomer viser Boesen et al. (2017) ettersom VISA-A score reduseres fra 12 til 24 uker mer ved HVI (m/Kortikosteroid) gruppen (-6,6 poeng / 22,9% reduksjon), sammenlignet med placebogruppen (-1,8 poeng / 16,9% reduksjon) (Figur 3). Studiene med HVI uten kortikosteroider viser at VISA-A score endres i positiv retning ved uke 6, 12 uker og 24 uker. Det er kun injeksjonen med kortikosteroider som viser til en negativ endring ved VISA-A fra 12 uker til 24 uker (Figur 3).

VISA-A benyttes internasjonalt i mange ulike kulturer, i forskning og klinisk praksis for å å vurdere graden av symptomer og redusert funksjon hos pasienter med tendinopati i underekstremiteten. Utfallsmålet *The Victorian Institute of Sport Assessment (VISA)* ble for første gang i 2019 vurdert opp mot andre ulike utfallsmål ved tendinopati (Gravare Silbernagel et al., 2022; Vicenzino et al., 2020). Forskere har forsøkt å skape en konsensus angående tendinopati ved et internasjonalt vitenskapelig symposium (Vicenzino et al., 2020) hvor de identifiserte 9 ulike kjerneområder for tendinopati. Ved akilles tendinopati generelt er det stor variasjon i utfallsmål som benyttes, og utfallsmålene har først i senere tid blitt vurdert for å se om man berører disse kjerneområdene (Gravare Silbernagel et al., 2022; Vicenzino et al., 2020). Disse 9 kjerneområdene⁶ er psykologi, funksjon, langvarige smerter, livskvalitet, deltakelse, fysisk funksjon, smerter ved belastning, samlet vurdering og uførhet (ibid). Det ble ved dette symposium bemerket at de psykologiske faktorene er det området som er minst undersøkt i utfallsmålene ved forskning på akilles tendinopati (ibid). Ettersom tendinopati har en multifaktorell årsakssammenheng og psykologiske faktorer er en viktig del av dette, fremstår dette som en mulig begrensning. Vicenzino et al. (2020) viser at målemetodene var representert ved alt fra 4% (psykologiske faktorer) til 72% (ved uførhet). Den internasjonale tendinopati-gruppen har som hensikt å utvikle en felles konsensus for utfallsmål ved akilles tendinopati, og har stilt større krav til fremtidig forskning i henhold til å undersøke de 9 kjerneområdene. Med andre ord er det flere aspekter ved akilles tendinopati som bør undersøkes om en skal måle effekt av behandling for denne diagnosen. Aspekter som man ikke undersøker ved eksisterende utfallsmål. VISA-A er et mål på smerte og funksjon ved akilles tendinopati og vil ikke berøre

⁶ De 9 kjerneområdene for tendinopati som anbefalt av Vincenzino et al. (2020) ligger som vedlegg

mer enn to av de oppgitte kjerneområdene. Dette ses som en begrensning som medfører at man ikke har nok parameter for å fange opp om det skjer en endring utover smerte og funksjon.

Populasjonene i de ulike studiene er noe ulik og kan være med påvirke resultatene. De fleste studiene har bare med menn i sin vurdering, noe som muligens vil gi en innvirkning på resultatene. Det er kun Van der Vlist et al. (2020) som har med en miks av både kvinner og menn. Tidligere forskning har funnet at symptomatiske kvinner med akilles tendinopati, ikke har like stor effekt som symptomatiske menn av 12 uker eksentrisk trening i forhold til smertereduksjon og økning av VISA-A score (Knobloch et al., 2010). Samtidig vet man at kvinner har en større risiko for å vedlikeholde sene og ligament skader gjennom fysisk aktivitet på grunn av flere faktorer, inkludert hormonelle endringer (da Lodi et al., 2022). Analyse av kjønnsspesifikke data er et simpelt, men likevel kritisk steg mot likestilling, som ofte er utelatt til tross for mange indikasjoner gitt av ulike myndigheter (ibid). Dette vurderes dermed som en viktig begrensning av denne intervensjonen, ettersom det blir vanskelig å si noe på grunnlag av effekten dette vil kunne gi aktive kvinner.

Samtidig har ikke alle studiene beskrevet sine deltakere i forhold til fysisk aktivitetsnivå. Vi vet ikke om det er rekruttert utøvere som driver med idrett, aktivitet eller daglig mosjon. Eksempelvis har Barker-Davies et al. (2022) rekruttert sine pasienter fra militæret, men det er ikke definert en idrett eller aktivitet for deltakerne. Ettersom 40 av de 100 poengene på VISA-A kommer fra deltakelse på individets «aktivitet», kan dette avhenge av hva den enkelte pasient definerer som aktivitet. En deltaker som kan spille en runde golf uten smerter kan delta fullt og score 40 poeng, mens om spørsmålet var om man kunne løpe ville man kunne score 0. Av denne grunn kan det være at man oppnår en større effekt som følge av at spørreskjema ikke er sensitivt nok. Det vil dermed være knyttet en del usikkerhet til populasjonen. Malliaras et al. (2021) har allerede endret på et av VISA-A spørsmålene i tråd med dette for sin fremtidige RCT.

6.2 Styrker og svakheter

Denne systematiske oversikten er den første systematiske oversiktsartikkelen som ser på effekten av HVI ved langvarig akilles tendinopati. Det lave antallet inkluderte studier kommer som følge av at det ikke er kommet flere RCT. Det ble gjennomført en narrativ analyse av inkluderte studier, noe som ble belyst gjennom deskriptiv statistikk. Effekten kunne nok vært bedre belyst ved hjelp av en meta-analyse, men det ble i vurdert til at omfanget ble for stort og komplekst for denne oppgaven. Det kunne også vært interessant gjennomføre en RCT, men

omfanget hindret et slikt studiedesign. I fremtiden vil det være enklere å gjennomføre en RCT. Enklere ved at man nå har belyst forskningen som fins på området, bedre tid til gjennomføring og muligens har mer innsikt i hva som trengs for å se på effekt av HVI. En svakhet ved studiedesignet er at man ikke får gått dypt inn i fagfeltet. Ved en kvalitativ studie kunne man eksempelvis vurdert pasientenes egenerfaring ved de ulike intervensjonene og fått det psykologiske aspektet bedre belyst. Dette ville skapt et mer nyansert bilde og være av viktig verdi om man skal kunne vurdere dette i en kunnskapsbasert sammenheng. Sett i lys av kunnskapsbasert praksis ville det også vært interessant vite noe om erfaringene til forskere som tidligere har gjennomført forskning på HVI.

Språk

Søket ble gjennomført på engelsk i 3 ulike databaser. Man kunne potensielt fått flere treff ved å søke i flere databaser. Samtidig vil det potensielt være flere studier som er gjennomført på andre språk enn engelsk. Til tross for at Google scholar ble gjennomført for grå litteratur, dukket det ikke opp flere treff enn de som er angitt i denne oppgaven. Engelsk som primärspråk kan være en begrensning ved denne systematiske oversikten og det vil ved fremtidige oversikter være viktig implementere flere språk og databaser for sikre at all forskning rundt temaet blir fanget opp.

Alle studiene ble vurdert til å ha lav risiko for systematiske feil i henhold til Cochrane sitt risk-of-Bias verktøy (Higgins JPT, 2022). Vurderingen ble gjennomført av forfatter og veileder av oppgaven. Selv om veileder i denne oppgaven har god erfaring, vil min kunnskap og kompetanse innen kritisk vurdering være en svakhet i denne sammenhengen. Forskning har vist at selv om en har totalt mer enn 25 års erfaring med kritisk vurdering av RCT har reliabiliteten mellom testerne vært lav (Minozzi et al., 2022). Som forskning viser er Rob2 et verktøy som er komplekst og krevende å anvende og krever en intern konsensus, herunder kalt ID, for hver enkelt studie/fagfelt (Minozzi et al., 2022). Gjennomsnittlig tid for å bruke verktøyet for hver enkelt studie var 168,5 minutt, mens en kalibreringsøvelse og utvikling av en ID var rundt 40 timer (ibid). I vår studie ble det ikke gjennomført en kalibreringsøvelse eller utviklet et eget ID-dokument. Den kritiske vurderingen kan med andre ord være en svakhet i denne oppgaven.

Lokalisering av alle studiene i denne systematiske litteraturoversikten er henholdsvis gjennomført i Europa (Danmark, England, Nederland). Innledningsvis ble det avdekket at flere systematiske oversiktsartikler angående akilles tendinopati og intervensjoner kommer fra ulike kontinent. Med tanke på den sparsommelige geografiske spredningen av de inkludert studiene i denne oppgaven, fremstår det underlig at det ikke fins flere RCT på fagfeltet enn det som er

avdekket. Til tross for at det er anbefaling om å inkludere forskning fra andre språk ved litteratursøk, screening og analysering mangler dette i de fleste systematiske oversikter (Walpole, 2019). Dette kan være som følge av at søket er gjennomført på engelsk, og ikke hatt en strategi for å undersøke om man finner studier på andre språk. Har man en strategi, vil man muligens kunne finne flere studier på andre språk. Språk er en tydelig begrensning og vil gjøre at det er usikkert om det foreligger mer forskning på området enn det som er avdekket. Samtidig kan det være at denne intervensjonen er så ny innen injeksjonsbehandling at den ikke benyttes andre steder i verden. Chan et al. (2008) virker være de første som begynte å bruke denne formen for injeksjon ved akilles tendinopati. Samtidig er det det ved gjennomgang av tidligere studier funnet ut at Boesen fra den danske forskningsgruppen har jobbet med Chan sin forskningsgruppe i Storbritannia. Peter Malliaris som skal gjennomføre sin forskning på HVI i Australia, har også jobbet sammen med Chan i Storbritannia. At det er en liten gruppe forskere som har utviklet denne metoden, tror jeg vil styrke den videre forskningen på HVI. Styrke den ved at flere forskere kan reprodusere forskningen og gjennomføre gode randomiserte kontrollerte studier for å kunne si noe mer angående effekt ved akilles tendinopati.

6.3 Videre forskning

For å kunne vurdere om HVI er noe man kan anbefale en pasient tror jeg den videre forskningen må se på enkelte aspekter ved denne intervensjonen. Resultatene viser at HVI i fremtiden bør adresseres med om den inneholder kortison eller ikke, slik at man får vite mer om effekten av kortikosteroider; om innholdet reduserer langtidseffekten eller ikke og om det er skadelig på lang sikt. Samtidig bør fremtidig forskning vurdere om det har noen hensikt å vurdere effekten av HVI uten øvelser mot effekten av HVI med øvelser.

Fremtidig forskning bør vurdere effekten av intervensjoner i henhold til den multifaktorelle årsakssammenhengen som akilles tendinopati har. Det internasjonale symposium på akilles tendinopati lagde en konsensus på at fremtidige utfallsmål skal forsøke å måle de 9 kjerneområdene (se vedlegg). Med andre ord kan det vært fornuftig med mer sensitive spørreskjema.

Innenfor de 4 RCT som er gjennomført er det kun ett av studiene som har deltakere som er kvinner og menn. Det bør derfor forskes like mye på kvinner som menn, slik at det lettere kan overføres til klinisk praksis. Fremtidig forskning bør også si noe om populasjonen i henhold til aktivitetsnivå eller treningsform.

7.Konklusjon

Denne systematiske litteratur studien undersøkte følgende problemstilling:

«Hva er effekten av High Volume Injection (HVI) på smerte og funksjon hos pasienter med langvarig akilles tendinopati?».

Både HVI gruppene og placebo gruppene hadde fremgang og viser til en positiv endring ved 12 og 24 uker. Vi vet ikke om forbedringen i henhold til VISA-A er en konsekvens av treningsprotokollene, en fremmet tilhelingsrespons etter injeksjonsprosedyre, en placeboeffekt fra injeksjonsprosedyre, eller representerer det normale kliniske forløpet av en akilles tendinopati. Det vi derimot vet er at VISA-A endres ikke nok til at det er en signifikant effekt ved HVI over placebo. Samtidig ser vi at det er en positiv klinisk endring i alle intervensjonsgruppene ved alle måletidspunkter i alle studier. Den største positive kliniske endringen vises ved bruk av HVI på 24 uker oppfølging ved 2 av studiene⁷, hvor det er oppgitt å være over 23.5 poeng. Dette viser den minste kliniske endringen som er av betydning for å tolke at intervensjonen gir effekt. I henhold til disse funnene virker ikke mengden Saline (saltvann) ha overbevisende betydning for effekten ved langvarig akilles tendinopati. Det gir positive endringer ved både 40mL (high volume) og 4 mL (placebo injeksjon).

Overførbarheten til klinisk praksis

Basert på datamaterialet kan det være av betydning å vurdere HVI som intervensjon hos pasienter (menn) med langvarig akilles tendinopati som ikke kommer i mål med konservative behandlingsmetoder. Det gjelder spesielt om man ikke oppnår positiv endring i henhold til smerte og funksjon etter 2 måneder. Betydningen av mengde Saline (saltvann) virker ikke ha betydning da det oppstår positive effekter ved både en stor (HVI) og liten (placebo) mengde Saline. Det foreligger en liten risiko for infeksjon ved alle typer injeksjoner. Kostnaden for injeksjonene er liten om man sammenligner kostnaden konservativ behandling vil gi, om man ikke kommer i mål. Treningsprotokoll bør inkluderes sammen med injeksjon, og man kan forvente effekt etter 12 til 24 uker.

⁷ Mer enn 23.5 poeng endring ved VISA-A.

8. Referanseliste:

- Aicale, R., Bisaccia, R. D., Oliviero, A., Oliva, F., & Maffulli, N. (2020). Current pharmacological approaches to the treatment of tendinopathy. *Expert Opin Pharmacother*, 21(12), 1467-1477. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1763306>
- Barker-Davies, R. M., Baker, P., Watson, J., Goodall, D., Wheeler, P. C., Nicol, A. M., Fong, D. T. P., Lewis, M. P., & Bennett, A. N. (2022). High-Volume Image-Guided Injections in Achilles and Patellar Tendinopathy in a Young Active Military Population: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Orthop J Sports Med*, 10(4), 23259671221088326. <https://doi.org/10.1177/23259671221088326>
- Barker-Davies, R. M., Nicol, A., McCurdie, I., Watson, J., Baker, P., Wheeler, P., Fong, D., Lewis, M., & Bennett, A. N. (2017). Study protocol: a double blind randomised control trial of high volume image guided injections in Achilles and patellar tendinopathy in a young active population. *BMC Musculoskelet Disord*, 18(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1564-7>
- Boesen, A. P., Hansen, R., Boesen, M. I., Malliaras, P., & Langberg, H. (2017). Effect of High-Volume Injection, Platelet-Rich Plasma, and Sham Treatment in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Double-Blinded Prospective Study. *Am J Sports Med*, 45(9), 2034-2043. <https://doi.org/10.1177/0363546517702862>
- Boesen, A. P., Langberg, H., Hansen, R., Malliaras, P., & Boesen, M. I. (2019). High volume injection with and without corticosteroid in chronic midportion achilles tendinopathy. *Scand J Med Sci Sports*, 29(8), 1223-1231. <https://doi.org/10.1111/sms.13450>
- Chan, O., O'Dowd, D., Padhiar, N., Morrissey, D., King, J., Jalan, R., Maffulli, N., & Crisp, T. (2008). High volume image guided injections in chronic Achilles tendinopathy. *Disabil Rehabil*, 30(20-22), 1697-1708. <https://doi.org/10.1080/09638280701788225>
- Chaudhry, F. A. (2017). Effectiveness of dry needling and high-volume image-guided injection in the management of chronic mid-portion Achilles tendinopathy in adult population: a literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 27(4), 441-448. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1957-1>
- Coombes, B. K., Bisset, L., Brooks, P., Khan, A., & Vicenzino, B. (2013). Effect of Corticosteroid Injection, Physiotherapy, or Both on Clinical Outcomes in Patients With Unilateral Lateral Epicondylalgia A Randomized Controlled Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 309(5), 461-469. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.129>
- Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, ED000142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>
- da Lodi, C. M. T., Landini, M. P., Asunis, E., & Filardo, G. (2022). Women Have Tendons horizontal ellipsis and Tendinopathy: Gender Bias is a "Gender Void" in Sports Medicine with a Lack of Women Data on Patellar Tendinopathy-A Systematic Review. *Sports Medicine-Open*, 8(1). <https://doi.org/ARTN 7410.1186/s40798-022-00455-6>
- Evans, R. B. (2012). Managing the injured tendon: current concepts. *J Hand Ther*, 25(2), 173-189; quiz 190. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2011.10.004>
- Gopalakrishnan, S., & Ganeshkumar, P. (2013). Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. *J Family Med Prim Care*, 2(1), 9-14. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.109934>
- Gravare Silbernagel, K., Malliaras, P., de Vos, R. J., Hanlon, S., Molenaar, M., Alfredson, H., van den Akker-Scheek, I., Antflick, J., van Ark, M., Farnqvist, K., Haleem, Z., Kaux, J. F., Kirwan, P., Kumar, B., Lewis, T., Mallows, A., Masci, L., Morrissey, D., Murphy, M., . . . Vicenzino, B. (2022). ICON 2020-International Scientific Tendinopathy Symposium Consensus: A

- Systematic Review of Outcome Measures Reported in Clinical Trials of Achilles Tendinopathy. *Sports Med*, 52(3), 613-641. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01588-6>
- Helsebiblioteket. (2016a). *PICO*. Helsebiblioteket. Retrieved 21.10.2021 from <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Helsebiblioteket. (2016b). *Sjekklist*. Helsebiblioteket. Retrieved 20.10.2021 from Helsebiblioteket. (2016c, 03.06.2016). *Systematisk oversikt*. Helsebiblioteket.no. Retrieved 11.05.2021 from <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
- Higgins JPT, S. J., Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2022, February 2022). *Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. Cochrane. Retrieved 19.10.2022 from <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
- Kaiser, M. (2015). *Kvantitativ metode. De nasjonale forskningsetiske komiteene*. Retrieved 28.10.2021 from <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/metoder/kvantitativ-metode/>
- Kearney, R. S., Parsons, N., Metcalfe, D., & Costa, M. L. (2015). Injection therapies for Achilles tendinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*(5), CD010960. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010960.pub2>
- Knobloch, K., Schreibmueller, L., Kraemer, R., Jagodzinski, M., Vogt, P. M., & Redeker, J. (2010). Gender and eccentric training in Achilles mid-portion tendinopathy. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*, 18(5), 648-655. <https://doi.org/10.1007/s00167-009-1006-7>
- Kraemer, R., Wuerfel, W., Lorenzen, J., Busche, M., Vogt, P. M., & Knobloch, K. (2012). Analysis of hereditary and medical risk factors in Achilles tendinopathy and Achilles tendon ruptures: a matched pair analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*, 132(6), 847-853. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1476-9>
- Lau, F. (2017). In F. Lau & C. Kuziemsky (Eds.), *Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-based Approach*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431951>
- Louw, A., Nijs, J., & Puentedura, E. J. (2017). A clinical perspective on a pain neuroscience education approach to manual therapy. *J Man Manip Ther*, 25(3), 160-168. <https://doi.org/10.1080/10669817.2017.1323699>
- Maffulli, N., Longo, U. G., & Denaro, V. (2010). Novel approaches for the management of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am*, 92(15), 2604-2613. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01744>
- Malliaras, P., Connell, D., Boesen, A. P., Kearney, R. S., Menz, H. B., Morrissey, D., Munteanu, S. E., Silbernagel, K. G., Underwood, M., & Haines, T. P. (2021). Efficacy of high-volume injections with and without corticosteroid compared with sham for Achilles tendinopathy: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 7(4), e001136. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2021-001136>
- Minozzi, S., Dwan, K., Borrelli, F., & Filippini, G. (2022). Reliability of the revised Cochrane risk-of-bias tool for randomised trials (RoB2) improved with the use of implementation instruction. *J Clin Epidemiol*, 141, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.09.021>
- Newnham, D. M., Douglas, J. G., Legge, J. S., & Friend, J. A. (1991). Achilles tendon rupture: an underrated complication of corticosteroid treatment. *Thorax*, 46(11), 853-854. <https://doi.org/10.1136/thx.46.11.853>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg*, 88, 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>
- Rhim, H. C., Kim, M. S., Choi, S., & Tenforde, A. S. (2020). Comparative Efficacy and Tolerability of Nonsurgical Therapies for the Treatment of Midportion Achilles Tendinopathy: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*, 8(7), 2325967120930567. <https://doi.org/10.1177/2325967120930567>

- Riley, G. (2008). Tendinopathy--from basic science to treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 4(2), 82-89. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0700>
- Sigurethsson, H. B., & Gravare Silbernagel, K. (2022). Is the VISA-A Still Seaworthy, or Is It in Need of Maintenance? *Orthop J Sports Med*, 10(8), 23259671221108950. <https://doi.org/10.1177/23259671221108950>
- Silbernagel, K. G., Hanlon, S., & Sprague, A. (2020). Current Clinical Concepts: Conservative Management of Achilles Tendinopathy. *J Athl Train*, 55(5), 438-447. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-356-19>
- Vallone, G., & Vittorio, T. (2014). Complete Achilles tendon rupture after local infiltration of corticosteroids in the treatment of deep retrocalcaneal bursitis. *J Ultrasound*, 17(2), 165-167. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0066-9>
- van der Vlist, A. C., van Oosterom, R. F., van Veldhoven, P. L. J., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Waarsing, J. H., Verhaar, J. A. N., & de Vos, R. J. (2020). Effectiveness of a high volume injection as treatment for chronic Achilles tendinopathy: randomised controlled trial. *Bmj*, 370, m3027. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3027>
- van der Vlist, A. C., Winters, M., Weir, A., Ardern, C. L., Welton, N. J., Caldwell, D. M., Verhaar, J. A. N., & de Vos, R. J. (2021). Which treatment is most effective for patients with Achilles tendinopathy? A living systematic review with network meta-analysis of 29 randomised controlled trials. *Br J Sports Med*, 55(5), 249-256. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101872>
- van Sterkenburg, M. N., & van Dijk, C. N. (2011). Mid-portion Achilles tendinopathy: why painful? An evidence-based philosophy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 19(8), 1367-1375. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1535-8>
- Vicenzino, B., de Vos, R. J., Alfredson, H., Bahr, R., Cook, J. L., Coombes, B. K., Fu, S. N., Gravare Silbernagel, K., Grimaldi, A., Lewis, J. S., Maffulli, N., Magnusson, S. P., Malliaras, P., Mc Auliffe, S., Oei, E. H. G., Purdam, C., Rees, J. D., Rio, E. K., Scott, A., . . . Zwerver, J. (2020). ICON 2019-International Scientific Tendinopathy Symposium Consensus: There are nine core health-related domains for tendinopathy (CORE DOMAINS): Delphi study of healthcare professionals and patients. *Br J Sports Med*, 54(8), 444-451. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100894>
- Walpole, S. C. (2019). Including papers in languages other than English in systematic reviews: important, feasible, yet often omitted. *Journal of Clinical Epidemiology*, 111, 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.03.004>
- Wilson, F., Walshe, M., O'Dwyer, T., Bennett, K., Mockler, D., & Bleakley, C. (2018). Exercise, orthoses and splinting for treating Achilles tendinopathy: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*, 52(24), 1564-1574. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098913>
- Winnicki, K., Ochala-Klos, A., Rutowicz, B., Pekala, P. A., & Tomaszewski, K. A. (2020). Functional anatomy, histology and biomechanics of the human Achilles tendon - A comprehensive review. *Ann Anat*, 229, 151461. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151461>
- Wright, J. G., Swiontkowski, M. F., & Heckman, J. D. (2003). Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am*, 85(1), 1-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533564>
- Zhi, X., Liu, X., Han, J., Xiang, Y., Wu, H., Wei, S., & Xu, F. (2021). Nonoperative treatment of insertional Achilles tendinopathy: a systematic review. *J Orthop Surg Res*, 16(1), 233. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02370-0>

9.Vedlegg

9.1 Søkeshistorikk

Pubmed

#3	Search: ("Tendinopathy"[MeSH Terms] OR "Achilles Tendon"[MeSH Terms] OR "achilles tendinitis"[Title/Abstract] OR "achilles tendinopath*"[Title/Abstract]) AND ("high volume image guided injection*"[Title/Abstract] OR "high volume injection*"[Title/Abstract] OR "HVIgl"[Title/Abstract] OR "HVI"[Title/Abstract] OR "Image-guided"[Title/Abstract] OR "interventional radiology"[Title/Abstract])	40	03:19:17
#2	Search: "high volume image guided injection*"[Title/Abstract] OR "high volume injection*"[Title/Abstract] OR "HVIgl"[Title/Abstract] OR "HVI"[Title/Abstract] OR "Image-guided"[Title/Abstract] OR "interventional radiology"[Title/Abstract]	22,775	03:18:41
#1	Search: "Tendinopathy"[MeSH Terms] OR "Achilles Tendon"[MeSH Terms] OR "achilles tendinitis"[Title/Abstract] OR "achilles tendinopath*"[Title/Abstract]	20,556	03:18:31

Embase <1974 to 2022 July 3>

- 1 exp *tendinitis/ 7644
- 2 exp *achilles tendon/ 4015
- 3 Achilles Tendinitis.ti,ab,kw. 301
- 4 Achilles Tendinopath*.ti,ab,kw. 1409
- 5 1 or 2 or 3 or 4 11650
- 6 High Volume Image Guided Injection*.ti,ab,kw. 18
- 7 High Volume Injection*.ti,ab,kw. 45
- 8 HVIgl.ti,ab,kw. 10
- 9 HVI.ti,ab,kw. 493
- 10 Image-guided.ti,ab,kw. 21471
- 11 interventional radiology.ti,ab,kw. 14415
- 12 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 35828
- 13 5 and 12 39
- 14 limit 13 to randomized controlled trial 5

8.2 De 9 kjerneområdene for tendinopati

The nine core health domains of tendinopathy as recommended by [Vicenzino et al. \(2020\)](#).

Domain	Description	Example
Patient rating of overall condition	A single assessment numerical evaluation	0-100%
Pain on activity or loading	Patient reported intensity of pain during a tendon loading activity.	VAS, NRS
Participation	Patient rating of participation levels in sport or engagement across other areas.	Tegner Activity Scale
Function	Patient rating of function and not referring to the intensity of their pain.	Patient Specific Function Scale
Psychological factors	Patient rating of psychological impact (e.g. Pain self efficacy, kinesiophobia, catastrophisation).	PCS
Disability	Scores from a combination of patient rated pain and disability due to pain in relation to tendon specific loading activities	VISA-A
Physical function capacity	The quantitative measures of physical tasks such as number of hops, number of squats and dynamometry.	Single leg heel raise
Quality of life	Patient rating of general wellbeing	EQ-5D
Pain over a specified time	Patient reported intensity of pain over a specified time period (e.g. morning, night, 24 h).	VAS, NRS

Note:



VAS, visual analogue scale; NRS, numerical rating scale; PCS, pain catastrophisation scale; VISA, Victorian Institute of Sport Assessment; EQ-5D, EuroQol-5 dimension.

8.3 Kalkulasjoner inkluderte studier (95%CI / Mean / SEM / SD)

Boesen (2019)	N= 28 (2 gr med n=14)	6 w				12 w =3mdr				24 w =6mdr				Baseline			
		mean Δ	SEM	95%CI-	95%CI+	mean Δ	SEM	95%CI-	95%CI+	mean Δ	SEM	95%CI-	95%CI+	mean	SEM	95%CI-	95%CI+
VISA-A																	
HVI		13,8	4,1	5,8	21,8	14,8	3,1	8,7	20,9	23,7	3,3	17,2	30,2	48,4	14,3	20,4	76,4

Boesen (2017)	N= 60 (3 gr med n=19)	6 w				12 w =3mdr				24 w =6mdr				Baseline			
		mean Δ	SEM	95%CI-	95%CI+	mean Δ	SEM	95%CI-	95%CI+	mean Δ	SEM	95%CI-	95%CI+	mean	SEM	95%CI-	95%CI+
VISA-A																	
HVI		27,1	3,1	21,0	33,2	28,8	4,1	20,8	36,8	22,2	4,6	13,2	31,2	52,5	12,8	27,4	77,6
Placebo		9,9	3,3	3,4	16,4	10,6	3,0	4,7	16,5	8,8	3,3	2,3	15,3	59,2	10,1	39,4	79,0

Barker-Davies (2022)	N= 62 (3 gr med n=21, n=21 og n=20)	6 w				12 w =3mdr				24 w =6mdr				Baseline			
		mean	SD	95%CI-	95%CI+	mean	SD	95%CI-	95%CI+	mean	SD	95%CI-	95%CI+	mean	SD	95%CI-	95%CI+
VISA-A																	
HVIGI		53,8	11,5	48,9	58,7	54,0	15,6	47,3	60,7	61,4	16,0	54,6	68,2	43,3	12,1	38,1	48,5
Control		44,6	14,3	38,3	50,9	46,3	16,5	39,1	53,5	59,8	16,7	52,5	67,1	37,0	13,4	31,1	42,9
VISA-A																	
HVIGI		10,5				10,7				18,1							
Control		7,6				9,3				22,8							

Van der Vlist(2020)	N= 80 (2 gr med n=39 og n=41)	6 w		12 w =3mdr		24 w =6mdr		Baseline						
		mean Δ	95%CI-	95%CI+	mean Δ	95%CI-	95%CI+	mean	SD	95%CI-	95%CI+			
VISA-A														
HVI		43,3	34,6	52,0	50,9	42,3	59,5	59,1	50,4	67,8	44,4	15,5	39,5	49,3
Placebo		38,2	35,7	56,6	49,6	39,3	60,0	58,5	47,9	69,1	41,0	16,0	36,1	45,9
VISA-A														
HVI		17,7	43.3%		20,8	50.9%		24,1	59.1%		40,8			
Placebo		17,0	46.1%		18,3	49.6%		21,6	58.5%		36,9			