

EFFEKTEN AV PLATERIKT PLASMA INJEKSJON, VERSUS GLUKOKORTIKOID INJEKSJON, VED BEHANDLING AV FROSSEN SKULDER

MANUELLTERAPI TEORI: MANT395, MASTERPROGRAM I HELSEFAG
- KLINISK MASTERSTUDIUM I MANUNELLTERAPI FOR
FYSIOTERAPEUTAR. INSTITUTT FOR GLOBAL HELSE OG
SAMFUNNSMEDISIN, UNIVERSITETET I BERGEN

HERMAN BERGER HØJ



Antall ord: 9820

Sammendrag

Bakgrunn: Det finnes flere behandlingsformer for frossen skulder, og intraartikulære glukokortikoid injeksjoner (GKI) er av de mest anerkjente. Platerikt plasma protein (PRP) er en behandling som har blitt mer vanlig de siste årene på muskel- og skjelettproblematikk og har også blitt brukt på pasienter med frossen skulder. Dette kan være et alternativ til kortisonbehandling for de pasientene som ikke ønsker dette.

Hensikt: Denne oppgaven ser på effekten intraartikulære PRP injeksjoner har på frossen skulder sammenlignet med intraartikulære GKI. Målet var å estimere effekten av pasient-rapportert smerte, pasient-rapportert funksjon og skulder utadrotasjon.

Metode: En systematisk oversikt med meta-analyse ble utført på bakgrunn av et strukturert litteratursøk i PubMed (06.10.2022) og Embase (09.10.2022). Inklusjonskriteriene for studiene var kontrollerte studier med sammenligning av intraartikulære PRP injeksjoner med intraartikulære GKI på pasienter med frossen skulder. Risiko for bias ble vurdert med Physiotherapy Evidence Database 0-10 skalaen hvor 10 er best. Seleksjonen av studier, vurdering av risiko for bias og data-ekstraksjonen ble utført av én person.

Resultat: 5 studier med til sammen 474 deltagere ble inkludert. Alle studiene hadde data på pasient-rapportert smerte. Smerte ble redusert signifikant mer med PRP versus GKI (-9,74 mm på Visual Analogue Scale (VAS) [95% KI: -15,21 til -4,27]; $I^2 = 67\%$; $n = 474$). Pasientrapportert funksjon økte signifikant mer med PRP versus GKI (Standardized Mean Difference (SMD) = -0,61 [95% KI: -1,00 til -0,22]; $I^2 = 68\%$; $n = 414$) Utadrotasjon økte ikke signifikant med PRP versus GKI (SMD = 0,93 [95% KI: -0,08 til 1,94]; $I^2 = 95\%$; $n = 414$). Risiko for bias varierte fra 3 til 7.

Konklusjon: PRP er et godt alternativ til GKI på pasienter med frossen skulder. Resultatene viser at intraartikulær injeksjoner med PRP har signifikant bedre effekt på pasient-rapportert smerte og spørreskjema sammenlignet med GKI.

Nøkkelord: Frossen skulder, Platerikt plasma protein, PRP, kortison, glukokortikoid, systematisk oversikt, meta-analyse.

Innhold

1. INTRODUKSJON	1
1.1 Presentasjon av problemområdet:.....	1
1.2. Hva er frossen skulder	2
1.3. Årsak til frossen skulder	2
1.4. Hvem får tilstanden?	3
2. Sentral teori på området og studiens teoretiske forankring.....	3
2.1. Behandling og tenkt effekt med platerikt plasma protein på muskel- og skjelettapparatet	4
2.2. Behandling og tenkt effekt med kortison på frossen skulder	5
2.3. Tidligere forskning på området	5
2.4. Hensikten med oversiktsartikkelen	6
3.0. Metode	7
3.1. Søkemetode og søkestrategi	8
3.2. Kriterier for studiene	9
3.3. Prosess for utvelgelse av studier	9
3.4. Vurdering av kvalitet på inkluderte studier.....	9
3.5. Ekstraksjon av data	10
3.6. Utfallsmål.....	10
3.6.1. Pasient-rapportert smerte.....	10
3.6.1. Utadrotasjon i skulder og pasient-rapportert funksjon.....	10
3.7. Meta-analyse	11
3.8. Metodologisk kvalitet og type 1 og 2 feil.	12
3.9. Etsiske hensyn	13
4. Resultater	13
4.1 Seleksjon av studier	13
4.2. Beskrivelse av de inkluderte studier:.....	14
4.2.1.Tabell over studiekarakteristika for de inkluderte studier	18
4.2.2. Tabell for ekskluderte studier.....	20
PEDro skala	20
Tabell med VAS score	21
Tabell med utadrotasjon.....	21
Tabell med spørreskjema.....	22
4.3. Sammenligning av data fra studiene	22
4.4. Resultater av studier	22
4.4.1 Meta-analyse av pasient-rapportert smerter	22
4.4.2. Meta-analyse av utfallsmål på utadrotasjon og pasient-rapportert funksjon	23

4.5. Risiko for systematiske feil og bias i studiene	24
4.6. Risiko for publikasjonsbias.....	24
5. Diskusjon	25
5.1. Generell tolkning av resultatene	25
5.2. Begrensninger og vurdering av resultatet.....	26
5.3. Resultat sammenlignet med eksisterende forskning på området	28
5.4. Begrensninger og vurdering av kvaliteten til inkluderte studier.....	28
5.5. Begrensninger i denne oversiktsartikkel	29
5.6. Begrensninger til prosessen til denne oversiktsartikkel.....	31
5.7. Hva kunne blitt vært gjort annerledes?.....	32
5.8. Kliniske betraktninger.....	32
6. Konklusjon	33
7. Interessekonflikter	33
8. Referanseliste	34
9. Vedlegg.....	41

1. INTRODUKSJON

1.1 Presentasjon av problemområdet

Frossen skulder, også kjent som adhesiv kapsulitt, er en svært smertefull og invalidiserende tilstand som varer i ett til to år (Griggs, Ahn et al. 2000). I denne oversiktsartikkel vil man ikke bruke begrepet adhesiv kapsulitt da det anses for å være lite presist for tilstanden (Lewis 2015). Studier estimerer at 2 - 5 % av befolkningen får frossen skulder, og tilstanden kan føre til sykefravær og være en stor kostnad for samfunnet (Page, Green et al. 2014, Le, Lee et al. 2017). Bouaicha et al., publiserte sitt arbeide i 2020 hvor de gjennomgikk data hentet fra Statistical Service for The Swiss National Accident Insurances (Bouaicha, Wieser et al. 2020). Her analyserte de data fra 456926 pasienter med skulderskade over en periode på åtte år, hvorav 22228 ble diagnostisert med posttraumatisk frossen skulder. Pasientene med frossen skulder viste signifikant lenger langtidssykemelding (mer enn 90 dager) med 30,8 % versus 9,4 % hos de som ikke fikk denne tilstanden. Kostnadsanalyser viste at en skadet som ikke utviklet frossen skulder kostet ca 8000 Sveitsiske franc (ca 8300,- NOK) versus posttraumatisk frossen skulder som beløp seg til 34000 Sveitsiske franc (ca 352000,- NOK) per tilfelle. En økt kostnad på 76,5 % basert på disse tallene.

Det er forskjell på primær frossen skulder som er idiopatisk og en sekundær frossen skulder som kan være posttraumatisk, og vi har ikke samme type forskning som er publisert fra Norge på dette området, men vi kan argumentere for at dette trolig er en utfordrende sykdom på individnivå og samfunnsnivå også i Norge (Zuckerman and Rokito 2011).

Intraartikulære glukokortikoidinjeksjoner (GKI) tidlig i forløpet har vist god effekt på smerte og livskvalitet (Legehåndbok 2021). Forøvrig er det rapportert om bivirkninger ved denne type behandling, noe som gjør at tiltaket kan være dårlig egnet som for eksempel en diabetiker med som kan få akutt høyt blodsukker (Jannot-Lamotte and Raccach 2000). Injeksjoner med platerikt plasma protein (PRP) har ikke samme bivirkningsprofil og kan være bedre egnet for noen pasienter. Dersom det viser seg at intraartikulære injeksjoner med platerikt plasma protein (PRP) er like effektivt som GKI, kan dette være et alternativ å tilby de pasientene som ikke ønsker eller kan motta kortison grunnet bivirkninger.

1.2. Hva er frossen skulder

Frossen skulder har typiske karakteristika ved at det starter gradvis og gir innskrenket bevegelse i skulderleddet, og ved klinisk undersøkelse vil man ofte kunne avdekke nedsatt utadrotasjon (Le, Lee et al. 2017). Studien til Tamai og medarbeidere indikerer at tilstanden innebærer synovial inflammasjon og kapsulær fibrosering (Tamai, Akutsu et al. 2014). Det er likevel slik at det fortsatt er begrenset forståelse av de molekylære mekanismene som ligger til grunn for patogenesen (Akbar, McLean et al. 2019, Millar, Meakins et al. 2022). Millar, Meakins et al., (2022) beskriver i sin studie at fibroseringen av skulderkapsel styres av mediatorer som cytokiner, vekstfaktorer, enzymer og metallproteinaser, og at det er økende bevis for at inflammatoriske mediatorer og ulike immunceller er medvirkende til denne tilstanden (Millar, Meakins et al. 2022).

Kliniske funn ved mistanke om frossen skulder vil eksempelvis slik Dias et al., beskriver det i sin studie fra 2005 være: *“De tre kjennetegnene ved frossen skulder er lumsk skulderstivhet; kraftig smerte, selv om natten; og nesten fullstendig tap av passiv og aktiv ekstern rotasjon av skulderen.”* (Dias, Cutts et al. 2005). Det er likevel ingen formelle anerkjente diagnostiske kriterier per tidspunkt (Millar, Meakins et al. 2022). Vanligvis deler man sykdomsforløpet inn i tre faser. Smertefull tilstivningsfase 10-36 uker, stivhetsfase 4-12 mnd og tilhelingsfasen 12-42 mnd (Dias, Cutts et al. 2005).

Det er usikkert når frossen skulder ble beskrevet og oppdaget for første gang, men tilstanden er beskrevet i den medisinske forskningslitteraturen som er blitt publisert 70 år tilbake i tid (Abrassart, Kolo et al. 2020). Sannsynligvis beskrev Duplay denne skulderproblematikken allerede i 1886 som «péri-arthritis scapulo-humérale» med mistanke om at mekanismen kunne være en inflammasjon i subacromiale bursa (Lewis 2015).

1.3. Årsak til frossen skulder

Årsaken til frossen skulder er fortsatt uklar, og tilstanden har blitt klassifisert på ulike måter (Millar, Meakins et al. 2022). Zuckermann og Rokito (2010) har i sin studie publisert data som sier at det er 85 % enighet om å klassifisere frossen skulder i primær og sekundær type. I denne studien ble 211 erfarne klinikere som var medlem av American Shoulder and Elbow

Surgeons spurt om hvordan man klassifiserer frossen skulder. Ved primær type har man ingen underliggende årsak, såkalt idiopatisk, mens ved sekundær så har man en underliggende årsak. Sekundær type er definert som assosiert med traume, rotatorcuffpatologi, impingement, kardiovaskulær sykdom, hemiparese eller diabetes (Rangan, Goodchild et al. 2015).

1.4. Hvem får tilstanden?

Tilstanden sees hyppigere hos kvinner og debuterer vanligvis etter fylte 40 år, med flest tilfeller rundt 56 år (Dias, Cutts et al. 2005). Sayed-Hassan R og medarbeidere viste i sin studie på 208 diabetespasienter at diabetes er en disponerende sykdom for frossen skulder og at rundt 13 % med diabetes får denne problematikken (Sayed-Hassan and Alourfi 2014). Faktisk så er opp til 30 % av alle med frossen skulder diabetikere (Uddin, Khan et al. 2014, Zreik, Malik et al. 2016). I ett studie er det også beskrevet at rundt 11% av de som har gjennomgått skulderkirurgi i etterkant utviklet frossen skulder (Koorevaar, Van't Riet et al. 2017). I tillegg vil ca 4,9 % av de som opplever traume på skulder utvikle posttraumatisk frossen skulder (Bouaicha, Wieser et al. 2020).

2. Sentral teori på området og oversiktsartikkels teoretiske forankring

Selv om denne sykdommen er godt kjent, så er det ikke etablert en definert behandlingsstrategi for frossen skulder (Challoumas, Biddle et al. 2020). Dette gjør at det finnes flere ulike konservative behandlingsalternativer. Dette er for eksempel: orale medikamenter, tøyingsøvelser, injeksjonsterapi, trykkbølgebehandling, treningsterapi, fysioterapi, hydrodilatasjon (økt væske i skulderledd for å strekke ut leddkapsel), operative tiltak som manipulasjon under bedøvelse og kirurgisk løsning av skulderkapsel (Millar, Meakins et al. 2022). Levine WN et al., (2007) viste i sin studie på 98 pasienter med frossen skulder at 89,5 % ble bra av ikke-operative tiltak. I denne studien fikk alle pasientene ikke steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDS), 52,4 % fikk fysioterapi uten GKI og 37,1 % fikk terapi med minst 1 GKI (Levine, Kashyap et al. 2007).

Cho et al., (2019) poengterer i sin studie fra 2019 at ulike tiltak bør vurderes ut ifra hvilke fase man er i av sykdommen, og anbefaler følgende; GKI i smertefull tilstivningsfase, mobiliseringsøvelser for å øke bevegelighet i stivhetsfase og adaptasjon av scapulær bevegelse i tilhelingsfasen (Cho, Bae et al. 2019).

Man har ulike behandlingstiltak til ulike faser, og oversiktsstudien til Challoumas et al., (2020) viste at tidlig bruk av intraartikulær GKI kan forkorte forløp, og at det bør suppleres med et egentreningsprogram for å maksimere sjansen for tilheling. Denne studien er en av de mest omfattende på emnet, og den baserer seg på data fra over 4000 deltakere (Challoumas, Biddle et al. 2020).

2.1. Behandling og tenkt effekt med platerikt plasma protein på muskel- og skjelettapparatet

De siste årene har platerikt plasma protein- (PRP) injeksjoner blitt mer populært på ulike muskel og skjelettlidelser. Dette er en metode hvor man bruker personens eget blod, sentrifugerer det og skiller ut væske som er rik på blodplater, hvite blodceller, vekstfaktorer og proteiner. Det har blitt vist at «plate-antallet» i en PRP konsentrasjon er 4,25 ganger høyere enn i en vanlig blodprøve (Lee, Kwon et al. 2013). Dette blir så injisert tilbake i det aktuelle området. PRP kan produsere kollagen og vekstfaktorer, som øker antallet stamceller og følgelig kan forbedre tilhelingen (Aslani, Nourbakhsh et al. 2016). Den tenkte effekten med PRP injeksjoner er at man tilfører mer av de stoffene som kroppen selv bruker og tilfører lokalt hvor vevet skal regenereres etter for eksempel skade, og at man dermed kan fremskynde og forbedre denne prosessen (Pietrzak and Eppley 2005). Det er også teorier på at PRP kan inhibere signalstoffer som er med å opprettholde kroniske inflammasjonstilstander, og dette kan kanskje være noe av forklaringen til at det kan virke positivt på frossen skulder (Wei, Jin et al. 2020).

Det finnes flere aktører som leverer utstyr til å høste og utvikle et ferdig PRP produkt klart til injeksjon, som har forskjellige egenskaper. Gentile & Garcovich gjorde en systematisk studie publisert i 2020 for å se hvilken konsentrasjon av platerikt plasma som potensielt fungerer best (Gentile and Garcovich 2020). Der kommer man fram til at en PRP konsentrasjon på 1.0×10^6 pl t/μ L er den best mulige løsningen.

Flere systematiske oversiktsstudier har vist at PRP ga signifikant klinisk forbedring etter intraartikulær injeksjon på symptomatiske kneartroser (Meheux, McCulloch et al. 2016, Belk, Kraeutler et al. 2021). Det har også en systematisk oversiktstudie som konkluderer med at PRP injeksjoner på pasienter med lave korsryggsmarter gir signifikant smertelette (Xuan, Yu et al. 2020). Altså ser PRP ut til å kunne fungere på forskjellige muskel- og skjelettplager, men det er fortsatt lite forskning på for eksempel frossen skulder.

2.2. Behandling og tenkt effekt med kortison på frossen skulder

Norsk Elektronisk Legehåndbok skriver følgende om behandling med kortison på frossen skulder: *“Kortison er et hormon som demper betennelse og gir smertelindring. Gjentatte slike innsprøytninger i skulderleddet kan redusere smertene og bedre livskvaliteten. Behandlingen stoppes når smertene er under kontroll, og dette skjer vanligvis etter 4-6 innsprøytninger”* (Legehåndbok 2021).

K. Andresen som arrangerte injeksjonskurs for Universitet i Bergen i 2017 anbefalte i hovedsak bruk av Triamcinolin i form av Kenacort-T eller Lederspan ved GKI på ledd. Vanlig mengde er 20 mg Lederspan eller 20-40 mg Kenacort-T per injeksjon på skulderledd (Manuellterapeutforening 2015).

Tenkt effekt av kortison på frossen skulder er at hvis man setter kortison i tidlig fase så vil det kunne redusere synovittreaksjonen og hindre fibrosering av leddkapsel (Koh 2016).

2.3. Tidligere forskning på området

Det har blitt gjort flere studier på PRP de siste årene, men etter flere ikke-systematiske søk i ulike databaser har det ikke lyktes å oppdrive noen systematisk oversiktstudie som ser på effekten av PRP versus kortison på frossen skulder. I tillegg har det blitt gjort søk 01.08.2022 i PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), for å se om det er noen kommende systematiske oversiktstudier på emnet, og det var ikke registrert studier på dette tidspunkt. Med dette som utgangspunkt så kan man argumentere for at det er et tydelig behov for mer kunnskap rundt effekten av PRP sammenlignet med GKI ved frossen skulder.

2.4. Hensikten med oversiktsartikkelen

Som manuellterapeut og fysioterapeut vil det være viktig å være klar over ulike behandlingstiltak og effekten av de på ulike tilstander. De senere årene har flere fysioterapeuter, manuellterapeuter og kiropraktorer startet med injeksjonsbehandling av muskel- og skjelettapparatet, og Universitetet i Bergen har videreutdannet manuellterapeuter og andre i injeksjoner på nettopp muskel og skjelettapparatet. Nylig vedtok forbundsstyret i NFF støtte til injeksjonsbehandling gjort av fysioterapeuter. Dette gjør at injeksjonsbehandling er på dagsorden, og videre aktuelt å se på effektene av ulike injeksjoner brukt på muskel- og skjelettapparatet.

“Helsepersonelloven åpner for at fysioterapeuter på visse vilkår kan opptre som medhjelper for leger ved injeksjonsbehandlinger. 23. september vedtok forbundsstyret i NFF støtte til injeksjonsbehandling – på visse vilkår”(Eian 2021).

Når vi ser på behandlingsalternativene på frossen skulder så er det fortsatt ingen kjent behandlingsstrategi utover at GKI gir smertelette i tidlig fase (Challoumas, Biddle et al. 2020). Med denne oversiktsartikkel ønsker man å se på om det er en mulighet at PRP er et aktuelt behandlingstiltak, og om det eventuelt kan være et alternativ til GKI. Dette er særlig interessant for de pasientene som ikke tåler GKI som for eksempel diabetikere med dårlig regulert blodsukker. Kortison kan være kontraindisert på pasienter med diabetes grunnet risikoen for at det kan forstyrre glukosekontrollen og lede til akutt dekompenisering (Jannot-Lamotte and Racciah 2000). Siden ca 13 % av diabetikere får frossen skulder, er det veldig aktuelt å se om det finnes noen gode behandlingsalternativer (Sayed-Hassan and Alourfi 2014, Zreik, Malik et al. 2016).

Problemstillingen som vil bevares med denne oversiktsartikkel er derfor:

Er platerikt plasma protein-injeksjon like effektivt som kortisoninjeksjon ved behandling av pasienter med frossen skulder målt ved pasient-rapportert smerte?

3.0. Metode

For å besvare forskningsspørsmålet på best mulig måte, så har det i denne oversiktsartikkelen blitt gjennomført en systematisk oversiktsstudie.

Det er flere definisjoner av hva en systematisk oversiktstudie er. Med utgangspunkt i at dette er et helsevitenskapelig forskningsstudium så har det i denne oversiktsartikkelen vært aktuelt å belyse det med Folkehelseinstituttets definisjon fra 2018: *«En systematisk oversikt er en litteraturstudie der forfatterne har brukt en systematisk og tydelig framgangsmåte for å finne, velge ut, vurdere og oppsummere all forskning om et definert forskningsspørsmål»*.

(Folkehelseinstituttet 2018, s. 7)

Når fremgangsmåten er godt beskrevet kan resultatet etterprøves og hvis nye studier kommer til samme resultat så vil det kunne styrke konklusjonen. Innenfor medisinen er systematisk oversiktsstudie et svært viktig studiedesign og på toppen av evidenspyramiden sammen med meta-analyse på toppen av evidensepyramiden (Murad, Asi et al. 2016). Siden det er på toppen av denne evidensepyramiden vil det påvirke beslutninger man tar i en klinisk kunnskapsbasert praksis, som innebærer at man tar *«faglige avgjørelser basert på systematisk innhentet forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og pasientens ønsker og behov i en gitt situasjon»* (Helsebiblioteket 2021). En systematisk oversiktsstudie gir muligheten til å sammenfatte resultater fra flere ulike forskningsstudier, og skal være bygd opp slik at man kan reprodusere og verifisere selve prosedyren. Man kan dermed få en fin oppsummering på hva aktuell forskning sier om den aktuelle problemstillingen. Utfordringen og svakheten til en systematisk oversiktsstudie innenfor medisin er for eksempel lokaliseringen og utvelgelsen av studier, heterogenitet, manglende data på viktige utfallsmål, duplisering av publisering og publiseringsbias (Gopalakrishnan and Ganeshkumar 2013).

Siden dataene fra de utvalgte studiene var tilstrekkelig like, så har det blitt laget en meta-analyse som gir et mer presist estimat på behandlingseffekten (Wright, Brand et al. 2007). En meta-analyse er en statistisk metode for å kombinere resultatene fra flere forskjellige studier (Kelley and Kelley 2012). Det betyr altså at man i denne oversiktsartikkel har sammenfattet tidligere forskning fra forskjellige studier som ser på PRP sammenlignet med kortison på

frossen skulder, og at man har fått et resultat ut ifra dette. Resultatene fra metanalysen er vist ved et forest plot.

For å sikre høyest mulig kvalitet på denne oversiktsartikkelen er det gjennomført en kvalitetsvurdering av artikkelen i seg selv og av studiene som har blitt inkludert. PRISMA sjekklister (se vedlegg 1) er utviklet for å hjelpe forfattere og forskere å forbedre rapportering av systematisk oversiktsstudier og meta-analyser, og har blitt brukt som et hjelpemiddel og veileder til denne oversiktsartikkel (Moher, Liberati et al. 2009). PRISMA står for Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis. Det består av ei sjekklister med 27 punkter, som man i dette studie har benyttet seg av både før og underveis av datainnsamlingen. Det har også blitt brukt en sjekklister fra AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews), som er et oversiktlig verktøy for systematiske oversiktsartikler som kan anvendes innen helseprofesjons studier (se vedlegg 2) (Shea, Reeves et al. 2017). I tillegg har de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene (RCT) blitt analysert med inspirasjon fra “The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2)” (Risk-of-bias-tools 2019) . Dette verktøyet har fått kritikk fra Minozzi, Cinquini et al., for å være for utfordrende å bruke for selv erfarne forskere (Minozzi, Cinquini et al. 2020) Med utgangspunkt i denne kritikken så har dette verktøyet blitt brukt som inspirasjon for å oppdage bias i studier.

3.1. Søkemetode og søkestrategi

Det ble søkt systematisk etter relevante studier i 2 elektroniske databaser, PubMed og Embase. Disse databasene ble anbefalt av veileder som mest hensiktsmessig, og med hjelp fra veileder ble det satt opp et søk i PubMed. Dette søket ble gjort 11.02.2022 og ble oppdatert 06.10.2022. Søket i Embase ble gjort med hjelp av bibliotekar 04.08.2022 og sist oppdatert 09.10.2022.

PubMed søkestrengen: ("platelet rich plasma"[Title/Abstract] OR "PRP"[Title/Abstract] OR "platelet rich plasma"[MeSH Terms]) AND ("Corticosteroid"[Title/Abstract] OR steroid injection*[Title/Abstract] OR "cortisone"[MeSH Terms])

Embase søkestrengen ligger som vedlegg (vedlegg 3).

3.2. Kriterier for studiene

Studiene ble vurdert mot inklusjons og eksklusjonskriteriene før de ble analysert videre. Inklusjonskriteriene for denne oversiktsartikkelen var: Studiene må være på engelsk, norsk, svensk eller dansk. Det må være studier som sammenligner platerikt-plasma injeksjoner mot GKI. For å inkludere flest mulig studier, har det i denne oppgaven ikke blitt avgrenset til RCT. Grunnen til dette er at det har blitt vurdert av forfatter at det er mest hensiktsmessig å inkludere andre former for kontrollerte kliniske studier for å best mulig kunne besvare forskningsspørsmålet (Furlan, Malmivaara et al. 2015).

Populasjonen må være voksne med frossen skulder. Utfall i studiene må inneholde pasientrapportert smerte, som for eksempel VAS (visual analog scale) eller NRS (numeric rating scale).

Eksklusjonskriterier er duplikater, studier ikke tilgjengelig i fulltekst og diagnoser som subacromial impingement, subacromial smertesyndrom, subacromial bursitt og rotatorcuff tendinopati.

3.3. Prosess for utvelgelse av studier

Etter fullført søk i de valgte databasene ble duplikater fjernet ved bruk av EndNote. Videre ble det lest gjennom tittel på artikler. Titler på artikler som åpenbart ikke passet med inklusjonskriteriene ble ekskludert, mens abstraktet ble vurdert på de gjenværende studiene. Aktuelle artikler ble så innhentet i full-tekst og kritisk vurdert for egnethet.

3.4. Vurdering av kvalitet på inkluderte studier

De inkluderte studiene ble så vurdert kvalitetsmessig ved hjelp av Physiotherapy Evidence Database (PEDro) sin skala. PEDro skalaen hjelper leseren av en artikkel til å raskt kunne vurdere kvaliteten på studier basert på 10 punkter som relateres til intern validitet og tolkbarhet, og 1 punkt som vurderer ekstern validitet (Kamper, Moseley et al. 2015). Det er de 10 punktene relatert til intern validitet som er del av scoringen, og gjør at en studie kan maksimalt få 10 poeng (Albanese, Bütikofer et al. 2020). Dette er et verktøy for å vurdere den metodologiske kvaliteten til en studie, og gir mulighet til å kunne plukke opp eventuelle systematiske feil (de Morton 2009, Moseley, Szikszay et al. 2015). I utgangspunktet blir

PEDro sin skala brukt for å vurdere RCT, men den kan også brukes til å vurdere kliniske studier som i denne oppgaven (de Morton 2009).

Først ble det gjort søk i PEDros databaser hvor studiet til Kothari et al., (2017) har blitt gjennomgått tidligere og fått en score (Kothari, Srikumar et al. 2017) , mens ingen av de andre inkluderte studiene lå inne med gjennomført PEDro score. Alle de inkluderte studiene ble vurdert av forfatteren med hjelp fra veileder der hvor det var knyttet usikkerhet til scoring (se tabell III). Det har ikke blitt satt noe minstekrav til PEDro score i denne oversiktsartikkel.

3.5. Ekstraksjon av data

Ekstraksjon av data er gjennomført av forfatteren av denne oppgaven. En grafisk oversikt over de utvalgte studiene er oppført i tabell I som viser antall personer i studien, alder og kjønn. Videre beskrives type injeksjon og hvilken mengde som har blitt brukt, og om det er ultralydveiledet eller blindet injeksjon. I tillegg oppgis det hvilket land studien er gjennomført i, og det beskrives utfallsmål og når oppfølging er blitt gjennomført.

3.6. Utfallsmål

3.6.1. Pasient-rapportert smerte

Primære utfallsmål har vært pasient-rapporterte smerte. Alle de inkluderte studiene har oppgitt Visual Analogue Scale (VAS) som måleenhet for pasient-rapportert smerte 3 mnd eller 12 uker etter injeksjon.

3.6.1. Utadrotasjon i skulder og pasient-rapportert funksjon

Sekundære utfallsmål er utadrotasjon i skulder (målt i grader og pasient-rapportert funksjon angitt på spørreskjema for skulder 3 mnd eller 12 uker etter injeksjon. I denne oversiktsartikkelen ser man på bevegelsesutslag i form av utadrotasjon som mest interessant. Tilnærmet total mangel på utadrotasjon er, som tidligere nevnt, noe man ofte ser klinisk ved frossen skulder (Dias, Cutts et al. 2005). Det er innhentet data gjeldene passiv utadrotasjon i to av studiene (Kothari, Srikumar et al. 2017, Barman, Mukherjee et al. 2019),

mens det ikke er presisert om det er passiv eller aktiv utadrotasjon i de to andre (Lee, Yoon et al. 2021, Shahzad, Taqi et al. 2021). Studien til Yadav et al., (2021) har ikke datamateriale som kan brukes fra pasient-rapportert funksjon angitt på spørreskjema eller ROM som utfallsmål.

Spørreskjema som er brukt og inkludert i meta-analyse er Shoulder and Pain Disability Index (SPADI), Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (QuickDASH) og University of California and Los Angeles Shoulder Score (UCLASS). SPADI er vurdert til å være en god test for å vurdere smerter og funksjon av skulder på gruppenivå (Hill, Lester et al. 2011). QuickDASH er vurdert til å være presis til å måle funksjon og grad av symptomer ved skulderproblematikk (Gummeson, Ward et al. 2006). UCLASS er vurdert til å kunne være en usikker test til å presist vurdere progresjonen individuelt til pasienter i klinisk setting (Roddey, Olson et al. 2000).

3.7. Meta-analyse

I denne oversiktsartikkelen har man datamateriale fra fem forskjellige studier som er relativt homogene. Dette ga muligheten til å gjøre en meta-analyse (Bailar 1997). Studiene som er inkludert er relativt like, men man antar at effekten av tiltaket varierer fra studie til studie og man ønsker å få et svar som kan generaliseres utover de inkluderte studiene, og man bruker dermed en «random effect»-modell (Kanters 2022).

Siden pasient-rapportert smerte ble rapportert med VAS i alle de inkluderte studiene ble disse dataene analysert med «Mean Difference» metoden som beholder den originale skalaen. De øvrige utfallsmål ble rapportert med ulike skalaer i de inkluderte studiene og derfor analysert med metoden «Standardized Mean Difference» (Higgins, Thomas et al. 2022).

Analyse ble gjennomført ved bruk av Review Manager 5 laget av Cochrane-gruppen for systematiske studier (Cochrane 2015). Resultatene blir grafisk fremstilt i et forest plot diagram. Dette gjør at man kan se resultatet av hvert enkelt studie og det samlede resultatet av studiene på samme tid, og er i så måte et godt verktøy for å fremstille forskning fra flere individuelle studier. Forest plot blir anbefalt i PRISMA og er ofte brukt i meta-analyser for å fremstille resultater grafisk (Verhagen and Ferreira 2014). Forest ploten i denne

oversiktsartikkelen viser om de forskjellige studiene representert av en grønn boks favoriserer PRP på en side av den vertikale linjen mot kortison på andre siden.

Ligger boksen midt på den vertikale linjen så er det ingen forskjell på deltagerne som har fått PRP eller kortison. Hver grønne boks har også en horisontal svart linje som representer hvor stort konfidensintervallet er for det enkelte studiet. Jo større den grønne boksen er, samsvarer med hvor mye studien er statistisk vektet. Dette henger ofte sammen med hvor mange deltagere det er i studien, og hvor mye informasjonen fra det aktuelle studiet betyr for det totale resultatet (Dettori, Norvell et al. 2021). Nederst på den grafiske fremstillingen er det en svart diamant som sammenfatter de grønne boksene med konfidensintervallet (bredden på diamanten). I tillegg viser forest plottet graden av statistisk heterogenitet (inkonsistens) av de inkluderte studienes effektestimater med I^2 -verdi og denne kan variere fra 0-100% (Higgins, Thomas et al. 2022). En I^2 -verdi på 25%, 50% og 75% er i denne studien tolket som lav, moderat og høy statistisk heterogenitet (Higgins, Thompson et al. 2003). I^2 -verdien gir en pekepinn på om studiene er metodisk heterogene (Higgins, Thompson et al. 2003). Jo høyere grad av metodisk heterogenitet mellom studiene jo mindre konsekvent blir resultatet (Fletcher 2007).

3.8. Metodologisk kvalitet og type 1 og 2 feil.

Den metodologiske kvaliteten av studiene er vurdert med PEDro score. Man regner en score på 3 eller mindre som av lav metodisk kvalitet, 4-5 som moderat og 6-10 som høy (Cashin and McAuley 2020).

I alle medisinske studier så er det en risiko for å gjøre type 1 eller type 2 feil. Type 1 feil betyr at man forkaster null hypotesen og finner en effekt som faktisk ikke finnes, og type 2 feil er når man ikke finner ulikhet mellom to grupper når det faktisk er en forskjell (Shreffler and Huecker 2022). For å begrense sannsynligheten for type 1 feil er det valgt et signifikansnivå på $p < 0.05$ i meta-analysen som blir brukt. Statistisk vil man da kun begå type 1 feil i 5% av analysene. Begrunnelsen for ikke å velge et enda lavere signifikansnivå er at man da vil stå i fare for å begå en type 2 feil.

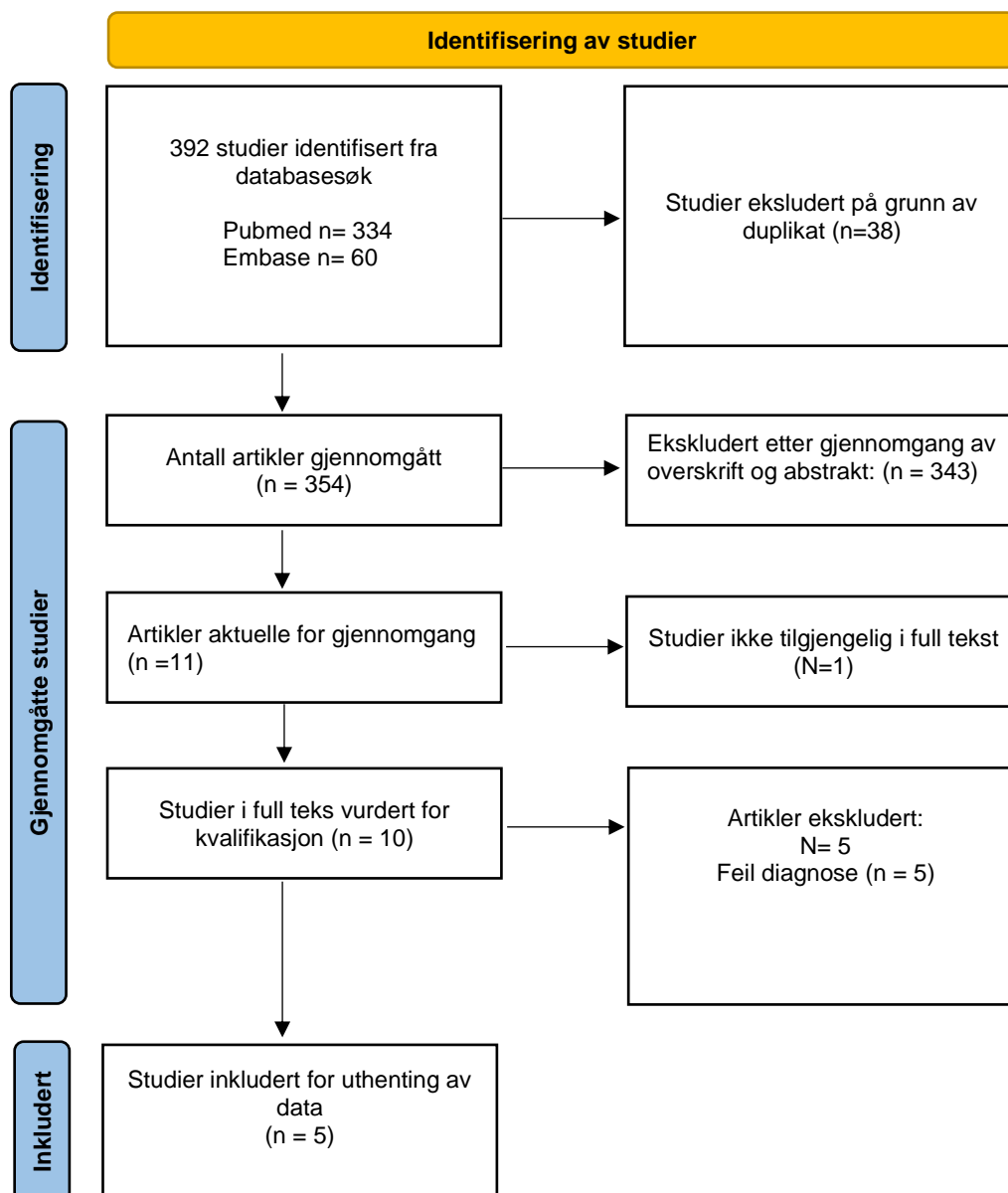
3.9. Etiske hensyn

De inkluderte studiene er alle blitt etisk godkjent.

4. Resultater

4.1 Seleksjon av studier

Søket gav 392 treff og etter fjerning av duplikater ble 354 treff gjennomgått. Etter å ha lest gjennom overskrift og abstrakt, ble 11 studier vurdert til å passe med inklusjonskriteriene. Av disse 11 var det 1 studie forfatter ikke fikk innhentet i fulltekst versjon og dermed ekskludert. Fulltekst versjon er blitt etterspurt via www.researchgate.net og direkte etterspørsel er sendt til forfatter uten svar (Šmíd, Hart et al. 2018). 10 studier ble lest i full-tekst, og av disse var det 5 studier som samsvarte med inklusjonskriteriene og danner datagrunnlaget for denne oversiktsartikkelen. Se tabell I for oversikt over de inkluderte studiene. Flytskjema i figur 1 beskriver denne prosessen.



Figur 1. Flytskjema for utvalgelse av studier

4.2. Beskrivelse av de inkluderte studier:

Barman et al., (2019) er en prospektiv kohort studie med 60 deltakere diagnostisert med frossen skulder. Det var 30 deltagere i PRP gruppe og 30 deltagere i kortisongruppe. Diagnosekriteriene var normal radiologi, VAS score ≥ 50 , nedsatt aktiv og passiv bevegelse i skulder med minimum 25 % i 2 eller flere retninger sammenlignet med frisk side. I tillegg

måtte pasientene ha hatt symptomer i mindre enn 6 mnd. Studie er gjennomført i India, og deltakerne er rekruttert fra en rehabiliteringsklinikk tilknyttet et sykehus i landet. De har fått økonomisk støtte fra Institutional Intramural Research Grant, All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar, India (Barman, Mukherjee et al. 2019). Pasientene ble fordelt i 2 grupper, hvor gruppe a fikk 1 injeksjon med 4 ml PRP og gruppe b fikk 1 injeksjon med 2 ml (40 mg) methyl prednisolone som er et glukokortikoid. Injeksjonen ble gjort ultralydveiledet med bakre tilgang til skulderleddet. Alle pasientene fikk et treningsprogram man gjorde hjemme for å øke bevegelighet, samt wall-climbing og scapula-stabiliserende øvelser. Øvelsene ble gitt 2 dager etter injeksjon, og programmet skulle gjøres 2 x 20 min daglig. De ble så fulgt opp i 12 uker etter behandling med målinger av utfallsmål. Utfallsmål som ble vurdert er VAS, aktiv og passiv bevegelighet, SPADI, Dash og QuickDash. Studien konkluderer med at 1 PRP injeksjon er mer effektiv enn 1 GKI i forhold til smertelette, økt bevegelighet og uførhet av skulder etter 12 uker (Barman, Mukherjee et al. 2019).

Kothari et al., (2017) er en randomisert komparativ studie med til sammen 195 deltakere med frossen skulder fordelt på 3 forskjellige behandlingstiltak; PRP, kortison og ultralydterapi. Gruppen som fikk ultralydterapi er ikke relevant for denne oppgaven, så disse dataene er ikke inkludert. Det var 62 deltagere i PRP gruppen og 60 deltagere i kortisongruppen. Diagnosekriteriene var nedsatt aktiv skulderfleksjon, abduksjon og utadrotasjon med minimum 1/3 og normal radiologi. I tillegg måtte pasientene ha symptomer i minimum 1 mnd. Studien er gjennomført i India og deltakerne ble rekruttert fra et tertiært omsorgssykehus (Safdarjang Hospital, New Delhi). Forfatterne oppgir at det ikke er noe finansielle eller konkurrerende interesser.

Pasientene ble fordelt i 2 grupper, hvor gruppe a fikk 1 injeksjon med 2 ml PRP og gruppe b fikk 1 injeksjon med 2 ml (80 mg) methyl prednisolone acetate som er et glukokortikoid. Injeksjonen ble gjort i fremre tilgang til skulderleddet uten ultralydveiledning. Deltakerne ble lært et 10 minutters treningsprogram for å øke bevegelighet som skulle gjøres 2 ganger daglig. De ble så fulgt opp i 12 uker etter behandling med målinger av utfallsmål. Utfallsmål som ble vurdert var VAS, aktiv og passiv bevegelighet og QuickDash. Studien konkluderte med at 1 enkelt PRP injeksjon er effektiv og bedre enn GKI på utfallsmål som VAS, bevegelighet og QuickDash (Kothari, Srikumar et al. 2017).

Lee et al., (2021) er en «from bed-to-bench» studie med en samsvarende kortison-kontrollgruppe med til sammen 30 deltakere med frossen skulder. Det var 15 deltagere i PRP gruppe og 15 deltagere i kortisongruppen. Diagnosekriteriene var nedsatt aktiv og passiv bevegelse i skulder med minimum 25 % i 2 eller flere retninger sammenlignet med frisk side. I tillegg måtte pasientene ha hatt symptomer i mindre enn 12 mnd. Studien er gjennomført i Sør-Korea, men det er ikke nærmere beskrevet hvor deltakerne er rekruttert fra. Forfatterne opplyser om økonomisk støtte fra «*The Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation of Korea*», «*the Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea*» og «*the Korea Health Industry Development Institute*» (Lee, Yoon et al. 2021).

15 pasienter ble rekruttert til å få PRP injeksjon, og sammenlignet med kontrollgruppe som fikk kortison. Deltakerne i utvalget ble stratifisert etter faktorer som kjønn, alder, dominante side og symptomvarighet for at gruppene skulle bli likest mulig. I tillegg fikk alle deltagerne i kontrollgruppen intra-artikulær ultralydveiledet injeksjon.

PRP gruppen fikk 1 injeksjon med 4 ml PRP og kontrollgruppe fikk 1 injeksjon med 1 ml (40 mg) triamcinolone acetonide, som er et glukokortikoid, + 3 ml saltvann. Injeksjonen ble gjort ultralydveiledet for begge grupper, med bakre tilgang til skulderleddet på PRP gruppen mens tilgangen ikke er beskrevet for kortisongruppen. Alle pasientene fikk et treningsprogram som skulle gjøres hjemme, bestående av styrke og tøyning. Tøyningen skulle gjøres 2 x 20 min hver dag, og styrketrening kunne man starte med når smertene tillot det. De ble så fulgt opp i 6 mnd etter behandling med målinger av utfallsmål. Utfallsmål som ble vurdert var VAS, bevegelighet, styrke, funksjon, SPADI, DASH, ASES og UCLASS. Studien konkluderer med at PRP demper smerter og forbedrer skulderbevegelighet og funksjon sammenlignbart med kortison på pasienter med frossen skulder, og i tillegg kommenteres det at PRP virket på flere måter og senket proinflammatoriske cytokiner bare i inflammasjonsfasen (Lee, Yoon et al. 2021).

Shazhad et al., (2021) er en randomisert kontrollert studie med 202 deltagere diagnostisert med frossen skulder. Det var 102 deltagere i PRP gruppen og 100 deltagere i kortisongruppen. Diagnosekriteriene var nedsatt bevegelse i skulder med 100 grader. I tillegg måtte pasientene ha hatt symptomer på frossen skulder i mindre enn 6 mnd. Studien er gjennomført i Pakistan, men det er ikke nærmere beskrevet hvor deltakerne er rekruttert fra. Alle forfatterne i studie har erklært at det ikke er mottatt noen økonomisk støtte, eller vært noe finansielt forhold til noen organisasjoner de siste 3 årene som kan ha påvirket arbeidet. Pasientene ble randomisert

i 2 grupper, hvor PRP gruppen fikk 1 injeksjon med 2 ml PRP og kortisongruppen fikk 1 injeksjon med 2 ml (80 mg) methyl prednisolone acetate, som er et glukokortikoid. Injeksjonen ble gjort i fremre tilgang til skulderleddet uten ultralydveiledning. Pasientene kunne ta paracetamol som smertelindring første 48 timer etter injeksjon og etter 2 dager fikk alle et skulderøvelsesprogram. De ble så fulgt opp i 12 uker etter behandling med målinger av utfallsmål. Utfallsmål som ble vurdert er VAS, bevegelighet og University of California-Los Angeles Shoulder Scale (UCLASS). Studien konkluderer med at PRP sammenlignet med intraartikulær GKI, hadde vesentlig bedre score på VAS, UCLASS og bevegelighet av skulder. Basert på dette mener forfatterne at man bør prioritere å bruke PRP oftere som behandling på frossen skulder (Shahzad, Taqi et al. 2021).

Yadav et al., (2021) er en prospektiv sammenligningsstudie med 60 deltagere diagnostisert med frossen skulder. Det var 30 deltagere i PRP gruppe og 30 deltagere i kortisongruppe. Diagnosekriteriene var nedsatt bevegelse i skulder med minimum 50 % sammenlignet med frisk side. I tillegg måtte pasientene være i fase 2 eller mer med frossen skulder. Studien er gjennomført i India, og deltakerne ble rekruttert fra Department of Orthopaedics, Darbhanga Medical College and Hospital, Laheriasarai, Darbhanga, Bihar, India (Yadav, Pandit et al. 2021). Forfatterne oppgir ingen interessekonflikter.

Pasientene ble randomisert i 2 grupper, hvor PRP gruppen fikk 1 injeksjon, beskrives ikke nærmere hvilken mengde som ble injisert. Kortisongruppen fikk 1 injeksjon med 2 ml methylprednisolone, som er et glukokortikoid. Injeksjonen ble ikke gjort ultralydveiledet og det er heller ikke beskrevet hvilken tilgang til skulderleddet som ble brukt. Alle pasienter ble anbefalt å ikke ta noen analgetika eller få massasje av skulder. Pasientene ble fulgt opp i 3 mnd etter behandling med målinger av utfallsmål. Utfallsmål som ble vurdert var VAS og constant shoulder score. Studien konkluderer med at både PRP og kortison er gode tiltak for å behandle frossen skulder (Yadav, Pandit et al. 2021).

4.2.1. Tabell over studiekarakteristika for de inkluderte studier

Tabell I

Første forfatter, år, land, design	Deltakere	Deltakere PRP inj Antall injeksjoner	Deltakere Kortisoninj Antall injeksjoner	Målinger	Utfallsmål (smerte, ROM, pasient-rapportert livskvalitet)	UL Veiledet Injeksjon	Utfallsmål brukt til meta-analyse PEDro-score
Barman et al. 2019, India (Barman, Mukherjee et al. 2019) Kohort studie	N=60 F/M: x 50,13 ± 6,13 år	N= 30 F/M: 3:4 50 ± 6,31 år 1 injeksjon med 4 ml	N= 30 F/M: 10:17 50,26 ± 5,94 år 1 injeksjon med 2 ml (40 mg) methyl prednisolone acetate + 2 ml lignocaine	Baseline, 3. uke, 6. uke og 12. uke	Utfallsmål var smerte (VAS), aktiv og passiv ROM, SPADI	Ja Bakre tilgang	-VAS; PRP baseline 74.28 ± 8.89, etter 12 uker 15.89 ± 8.05, GKI baseline 71.48 ± 8.75, etter 12 uker 22.77 ± 11.03 -Passiv utadrotasjon; PRP baseline 25.03 ± 6.43, etter 12 uker 60.42 ± 10.49, GKI baseline 27.62 ± 5.35, etter 12 uker 53.59 ± 8.93 -SPADI; PRP baseline 69.39 ± 12.47, etter 12 uker 14.32 ± 5.22, GKI baseline 64.49 ± 9.57, etter 12 uker 18.72 ± 6.46 PEDro: 5/10
Kothari et al. 2017 (Kothari, Srikumar et al. 2017) randomised comparative study	N= 130 Analyserte = 122	N: 62 F: 28 M: 34 51,9 ± 10,1 år 1 injeksjon med 2 ml	N: 60 F: 31 M: 29 52,7 ± 8,6 år 1 injeksjon med 2 ml (80 mg) methyl prednisolone acetate	Baseline, 3. uke, 6. uke og 12. uke	Utfallsmål var smerte (VAS), aktiv og passiv ROM og QuickDash	Nei Fremre tilgang	-VAS; PRP baseline 8.4±1.4, etter 12 uker 1.9±1.8, GKI baseline 8.6±1.4, etter 12 uker 3.4±2.2 -Passiv utadrotasjon; PRP baseline 38.2 (18.9), etter 12 85.9 (12.8), GKI baseline 38.0 (16.1), etter 12 uker 76.5 (17.8) -QuickKDASH; PRP baseline 83.5±14.3, etter 12 uker 18.7±18.2, GKI 85.7±14.3, etter 12 uker 34.0±22.0 PEDro: 6/10
Mini Ji Lee et al 2021 (Lee, Yoon et al. 2021) A Bed-to-Bench Study With Propensity Score Matching Using a Corticosteroid Control Group	N= 30	N= 15 F: 8 M: 7 60,3 ± 9,3 år 1 injeksjon med 4 ml	N=15 Stratifisert utvelging ble utført for å finne gruppe. F: 10 M: 5 58,4 ± 9,3 1 injeksjon med 1 ml (40 mg) triamcinolone acetonide + 3 ml saline	Baseline, 1 uke, 1 mnd, 3 mnd og 6 mnd	Utfallsmål var smerte (VAS), ROM, styrke, SPADI, DASH, ASES.	Ja Bakre tilgang	-VAS worst pain; PRP baseline 8.1 ± 1.5, etter 3 mnd 3.9 ± 2.3, GKI baseline 8.3 ± 1.4, etter 3 mnd 3.3 ± 2.9 -Utadrotasjon grader; PRP baseline 26.7 ± 14.7, etter 3 mnd 40.7 ± 15.3, GKI baseline 26.3 ± 8.6, etter 3 mnd 39.7 ± 14.5 -SPADI; PRP baseline 52.8 ± 17.9, etter 3 mnd 23.3 ± 18.8, GKI baseline 54.1 ± 23.2, etter 36 mnd 16.3 ± 18.7 PEDro: 3/10

Shahzad et al. 2021 (Shahzad, Taqi et al. 2021)	N: 202	N= 102 F: 58 M:42 52,41 ± 2,67 år	N=100 F: 41 M: 59 53,0 ± 3,74	Baseline, 4 uke, 8 uker, 12 uker	Utfallsmål var smerte (VAS), ROM, UCLASS	Nei Bakre tilgang	-VAS; PRP baseline 8.9 ± 1.01, etter 12 uker 0.85 ± 0.52, GKI baseline 9.5 ± 0.6, etter 12 uker 2.3 ± 1.6 -Utadrotasjon; PRP baseline 38.33 ± 12.19, etter 12 uker 71.59 ± 7.43, GKI baseline 38.02 ± 11.79, etter 12 uker 56.27 ± 5.93 -UCLASS; PRP baseline 11.6 ± 1.64, etter 12 uker 27 ± 1.9, GKI baseline 11.9 ± 2.04, etter 12 uker 23 ± 6.62 PEDro: 7/10
Yadav et al. (Yadav, Pandit et al. 2021)	N=60 F= 58,33 % M=41,67% Fleste pasienter mellom 40 og 60 år	N= 30 1 injeksjon med PRP, ukjent mengde	N=30 1 injeksjon med 2 ml methylprednisolone	Baseline, 1 uke, 1 mnd og 3 mnd.	Utfallsmål var smerte (VAS), constant shoulder score	Nei Tilgang ukjent	-VAS; PRP baseline 8.86 ± 0.89, etter 3 mnd 3.22 ± 3.75, GKI baseline 8.58 ± 0.7, etter 3 mnd 3.22 ± 3.21 -Constant shoulder score; Ingen baseline. PRP etter 3 mnd: 7 (23.33%) Utmerket, 13 (43.33%) god, 10 (33.33%) dårlig. GKI etter 3 mnd 6 (20%) utmerket, 11 (36.67%), 13 (43.33%) dårlig. PEDro: 6/10

Visual Analogue Scale (VAS), Platerikt Plasma protein (PRP), Glukokortikoidinjeksjoner (GKI), kvinne/mann (F/M), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), Quick Disabilities of Arm, Shoulder & Hand (QuickDASH), Physiotherapy Evidence Database (PEDro). University of California and Los Angeles Shoulder Score (UCLASS).

4.2.2. Tabell for ekskluderte studier

Tabell II for ekskluderte studier;

Forfatter, år, design	Begrunnelse for eksklusjon
-Barman(Barman, Mishra et al. 2022), RCT	- Feil diagnose. Ser på vanlige skulderlidelser, og ikke spesifikt frossen skulder.
-Barreto et al. (Barreto, Azevedo et al. 2019), RCT	-feil diagnose. Ser på rotatorcuff impingement syndrom
-Jo et al (Jo, Lee et al. 2020) RCT	-feil diagnose. Ser på rotatorcuff sykdom
-Pasin et al (Pasin, Ataoğlu et al. 2019) RCT	-feil diagnose. Ser på subacromial impingement syndrom
-Say et al 2016 (Say, Gurler et al. 2016) Kontrollert studie.	- feil diagnose. Ser på subacromial impingement syndrom

Randomized Controlled Trial (RCT)

PEDro skala

Tabell III: PEDro skala. Punkt 1 vurderer ekstern validitet, og vurderes ikke i totalscoren.

	PEDro skala'en											TOTAL Score
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Studie												
Barman (Barman, Mukherjee et al. 2019)	JA	NEI	NEI	JA	NEI	NEI	NEI	JA	JA	JA	JA	5
Kothari (Kothari, Srikumar et al. 2017)	JA	JA	JA	JA	NEI	NEI	NEI	JA	NEI	JA	JA	6
Lee (Lee, Yoon et al. 2021)	JA	NEI	NEI	JA	NEI	NEI	NEI	NEI	NEI	JA	JA	3
Shazhad (Shahzad, Taqi et al. 2021)	JA	JA	JA	JA	NEI	NEI	NEI	JA	JA	JA	JA	7
Yadav (Yadav, Pandit et al. 2021)	JA	JA	NEI	JA	NEI	NEI	NEI	JA	JA	JA	JA	6

Av tabellen så kan man lese at 1 studie er av lav metodisk kvalitet, 1 studie er av moderat metodisk kvalitet og 3 studier av høy metodisk kvalitet.

Tabell med VAS score

Tabell IV: VAS score

STUDIE		Baseline	12 uker/3 mnd
Barman 2019	PRP	7,4 ± 0,9	1,6 ± 0,8
	Kortison	7,2 ± 0,9	2,3 ± 1,1
Kothari 2017	PRP	8,4 ± 1,4	1,9 ± 1,8
	Kortison	8,6 ± 1,4	3,4 ± 2,2
Lee 2021	PRP	8,1 ± 1,5	3,9 ± 2,3
	Kortison	8,3 ± 1,4	3,3 ± 2,9
Shazhad 2021	PRP	8,9 ± 1,0	0,9 ± 0,5
	Kortison	9,5 ± 0,6	2,3 ± 1,6
Yadav 2021	PRP	8,9 ± 0,9	3,2 ± 3,8
	Kortison	8,6 ± 0,7	3,2 ± 3,2

Verdiene er cm Visual Analogue Scale ± standard deviasjon. Barman studie har man brukt en VAS-score hvor skala'en er fra 0-100 mm. Denne scoren har av forfatter blitt konvertert en 0-10 cm skala for å kunne sammenligne scoren med de andre studiene. Lee studie har flere forskjellige målinger for VAS, og her har det blitt brukt VAS-score for «pain at worst».

Tabell med utadrotasjon

Tabell V: Utadrotasjon passiv.

STUDIE		Baseline	12 uker/3 mnd
Barman 2019	PRP	25,0 ± 6,4	60,4 ± 10,5
	Kortison	27,6 ± 5,4	53,6 ± 8,9
Kothari 2017	PRP	38,2 (18,9)	85,8 (12,8)
	Kortison	38,0 (16,1)	76,5 (17,8)
Lee 2021	PRP	26,7 ± 14,7	40,7 ± 15,3
	Kortison	26,3 ± 8,6	39,7 ± 14,5
Shazhad 2021	PRP	38,3 ± 12,2	71,6 ± 7,4
	Kortison	38,0 ± 11,8	56,3 ± 5,9
Yadav 2021	PRP	x	x
	Kortison	x	x

Verdiene er grader utadrotasjon ± standard deviasjon. Ikke beskrevet om det er passiv eller aktiv i Lee og Shahzad

Tabell med spørreskjema

Tabell VI: SPADI, QuickDASH (QDASH), UCLASS.

STUDIE		Baseline	12 uker/3 mnd
Barman 2019 (SPADI)	PRP	69,39 ± 12,47	14,32 ± 5,22
	Kortison	64,49 ± 9,57	18,72 ± 6,46
Kothari 2017 (QDASH)	PRP	83,5 ± 14,3	18,7 ± 18,2
	Kortison	85,7 ± 14,3	34,0 ± 18,2
Lee 2021 (SPADI)	PRP	52,8 ± 17,9	23,3 ± 18,8
	Kortison	54,1 ± 23,2	16,3 ± 18,7
Shazhad 2021 (UCLA)	PRP	11,6 ± 1,64	27 ± 1,9
	Kortison	11,9 ± 2,04	23 ± 6,62
Yadav 2021	PRP	x	x
	Kortison	x	x

Verdiene er score på pasientrapportert spørreskjema ± standard deviasjon. Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), Quick Disabilities of Arm, Shoulder & Hand (QDASH), University og Californio and Los Angeles Shoulder Score (UCLASS).

4.3. Sammenligning av data fra studiene

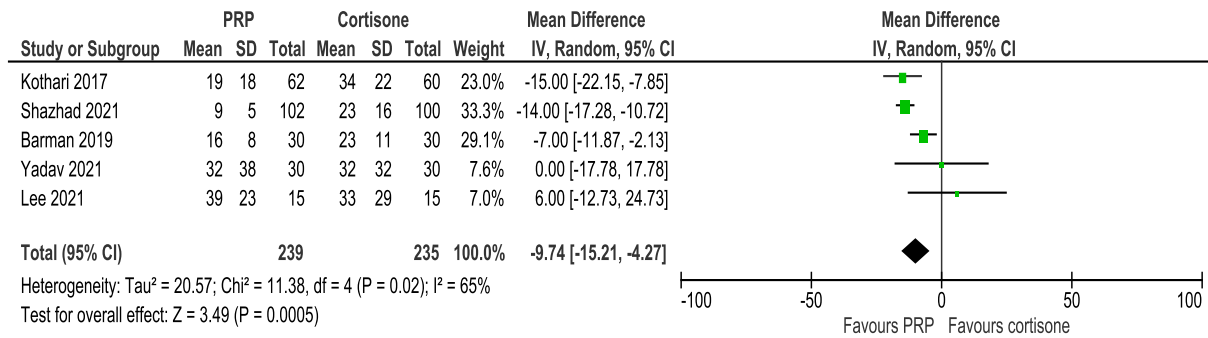
Data sammenlignes fra baseline og etter 12 uker/3 mnd, siden alle studiene har data fra disse tidspunkt. Yadav et al. (2021) bruker en constant shoulder score, men har ikke data fra før injeksjon på dette publisert i studien. Det blir i den samme studien sammenlignet PRP gruppe med GKI etter 1 uke, 1 mnd og 3 mnd, hvor man deler inn i «utmerket», «god» og «dårlig» utfall. Disse resultatene har på grunn av hvordan de er fremstilt ikke blitt inkludert i meta-analysen.

4.4. Resultater av studier

4.4.1 Meta-analyse av pasient-rapportert smerter

Alle 5 inkluderte studier (474 deltakere) har datamateriale på pasient-rapportert smerte med bruk av VAS skala fra baseline til 12 uker eller 3 mnd etter injeksjonsbehandling. Det fremstilles i forest plot henholdsvis 12 uker eller 3 mnd etter behandling.

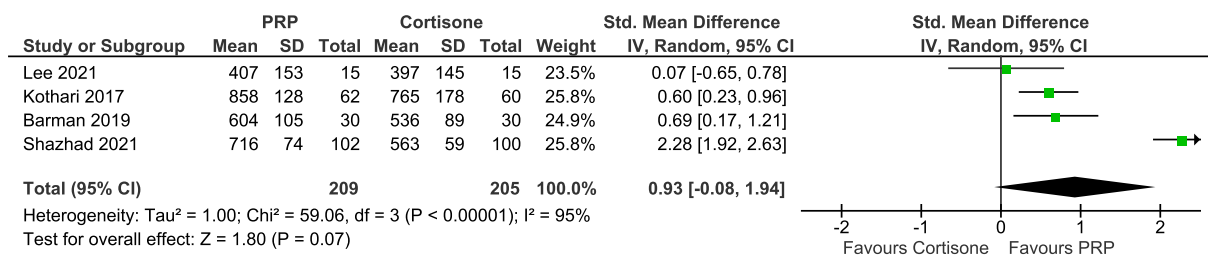
Meta-analysen som fremstilles i figur 1 favoriserer bruk PRP i forhold til pasient-rapportert smerte. 3 av 5 studier viser tydelig at PRP har best effekt, mens 1 av 5 studier viser at GKI har best effekt. Fordelingen av antall deltagere i figur 2 er slik at totalen favoriserer PRP med en gjennomsnittlig forskjell på 9,74 mm på VAS (95 % KI (-15,21 – -4,27)) med en inkonsekvens på 65 %.



Figur 2

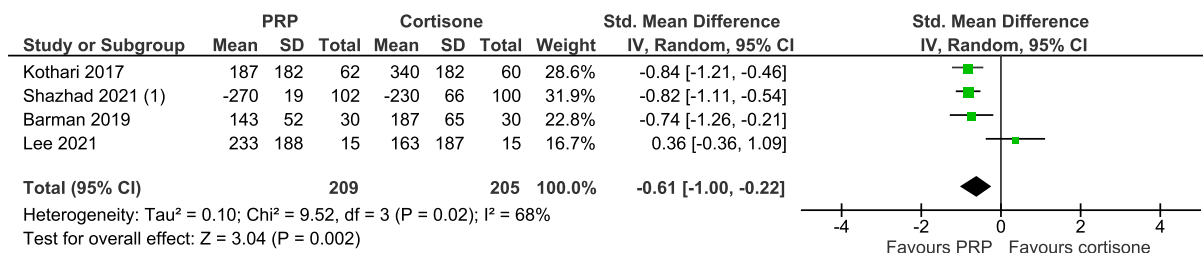
4.4.2. Meta-analyse av utfallsmål på utadrotasjon og pasient-rapportert funksjon

Sekundære utfallsmål er bevegelighet i skulder (figur 3) og pasient-rapportert funksjon angitt på spørreskjema for skulder (figur 4). 4 av studiene (414 deltagere) har datamateriale på utadrotasjon og fra spørreskjema fra baseline til 12 uker / 3 mnd etter behandling. Meta-analysen som fremstilles i figur 3 favoriserer bruk av PRP i forhold til økt utadrotasjon. Alle 4 studier viser i forskjellig grad at PRP har best effekt. Den standardiserte gjennomsnittsforskjellen mellom PRP og GKI er 0,93, (95% KI (-0,08 - 1,94)) med en inkonsekvens på 95 %. P-verdien er over 0,05.



Figur 3

Meta-analysen som fremstilles i figur 4 favoriserer bruk PRP i forhold til svar på spørreskjema. 3 av 4 studier viser at PRP har best effekt, mens 1 av 4 studier viser at GKI har best effekt. Fordelingen av antall deltagere er klart flest i studiene som favoriserer PRP. Den standardiserte gjennomsnittsforskjellen mellom PRP og GKI -0,61 (95%KI (-1,00 - -0,22)) med en inkonsekvens på 68 %.



Footnotes

(1) Kothari QDASH, Shazhad UCLA, Barman og Lee SPADI

Figur 4

4.5. Risiko for systematiske feil og bias i studiene

1 studie har lav metodisk kvalitet, 1 har moderat og 3 har høy kvalitet på PEDro skalaen. Som man ser av tabell III så har det blitt vurdert slik at ingen av studiene oppfylte kravene til punkt 5, 6 og 7. Dette omhandler blinding av deltaker, blinding av terapeut og blinding av observatør. Jo færre deltagere det er i en studie jo større fare er det for at man kan rapportere om skjevheter som er tilfeldige. Studien til Lee et al., (2021) har 30 deltagere og dette er et relativt lite antall.

Samlet risiko for systemiske feil og bias i inkluderte studier vurderes til å være moderat basert på vurdering av PEDro skala.

4.6. Risiko for publikasjonsbias

Fordi bare 5 studier ble inkludert kunne risikoen for publikasjonsbias ikke bli vurdert med et «funnel plot». Til dette anbefales minimum 10 studier (Higgins, Thomas et al. 2022).

5. Diskusjon

Formålet med denne oversiktsartikkel var å sammenligne effekten av intraartikulære platerikt plasma injeksjoner med GKI på pasienter med frossen skulder. Totalt 5 studier ble inkludert, og 474 deltakere har gitt grunnlag for datamateriale for å besvare problemstillingen.

5.1. Generell tolkning av resultatene

Basert på data man får fra meta-analysen i denne oversiktsartikkel er det evidens for at PRP injeksjoner kan være tilsvarende eller mer effektivt enn GKI på pasienter med frossen skulder, når man ser på utfallsmål som pasient-rapportert smerte og pasient-rapportert skulderfunksjon 3 mnd etter injeksjon. Effekten på utadrotasjon var imidlertid ikke signifikant, selv om forskjellen som favoriserte PRP versus GKI var betydelig. Dette resultatet er interessant siden det betyr at personer som av personlige eller medisinske årsaker ikke ønsker GKI kan ha et godt alternativ med PRP injeksjoner. På grunn av en høyere prevalens blant diabetikere å få frossen skulder, og at diabetes er en relativ kontraindikasjon for å GKI som kan påvirke blodsukkernivået, vil PRP være et godt alternativ med lavere risikoprofil (Wang and Hutchinson 2006).

Ser man på pasient-rapportert smerte så har PRP en signifikant bedre effekt enn GKI med -9,74 mm VAS (95 % KI: -15,21 til -4,27) og med en P-verdi på 0,0005. Dette betyr altså at det er svært lite usikkerhet til resultat, og at det sannsynligvis ikke er en tilfeldighet. En P-verdi på 0,0005 er veldig lavt og man kan også beskrive det som at det er 0,05 % usikkerhet til resultatet. -9,74 mm er en betydelig forskjell på VAS skala, og endringer på minimum 9 mm gir en klinisk signifikant forskjell (Kelly 1998). Dette betyr at gruppen som har fått PRP faktisk opplever mindre smerte etter 3 mnd sammenlignet med GKI-gruppen.

Ser man på sekundære utfallsmål for denne oversiktsartikkel så har også PRP bedre effekt enn GKI. På utadrotasjon så har man effektstørrelse med SMD på 0,93, (95% KI: -0,08 til 1,94) og med en P-verdi på 0,07. Dette kan beskrives som at det er 7 % usikkerhet til resultatet. Mange studier bruker en P-verdi på under 0,05 som et utgangspunkt for om resultatet viser en signifikant effekt eller ikke. Basert på dette så kan resultatet skyldes en tilfeldighet, men man ser en tendens til at PRP har bedre effekt enn GKI. En SMD med verdi over 0,8 er i utgangspunktet regnet som en stor forskjell, men likevel er det en P-verdi over 0,05 og dermed ikke signifikant (Cohen 1988). Dette skyldes at fordelingen av studiene er såpass

forskjellig at det blir en inkonsekvens på 95 % og konfidensintervallet blir veldig bredt fra en neglisjerbar favør til GKI på -0,08 til å favorisere PRP med 1,94. Man bemerker seg spesielt studie til Shahzad, Taqi et al., som skiller seg ut med å ha SMD på 2.28, og har da en langt høyere verdi enn de andre 3 studiene (Shahzad, Taqi et al. 2021). Årsaken til at det er såpass stor forskjell fra de andre studiene kan være tilfeldig, men man kan også spekulere i om det er en eller flere bias som har påvirket resultatet.

På meta-analysen hvor man ser på pasient-rapportert funksjon angitt på spørreskjema så har man en signifikant effekt for PRP med SMD på -0,61 (95% KI: -1,00 til -0,22) og med en P-verdi på 0,002. Dette betyr at det er lite usikkerhet til dette resultatet, og man kan beskrive det som at det er 0,2 % tilfeldighet. En SMD med verdi mellom 0,5 – 0,8 regnes som en moderat forskjell (Cohen 1988).

5.2. Begrensninger og vurdering av resultatet

For at man virkelig kunne vurdere effekten av GKI og PRP, så ville det være meget interessant og hatt en placebo-gruppe. Særlig med tanke på at frossen skulder er en tilstand som blir bra av seg selv, så kan man anta at flere av deltagerne som har opplevd bedring av funksjon og symptomer faktisk er snakk om «regression to the mean» (Barnett, van der Pols et al. 2004). Dette betyr at bedringen man ser på deltagerne i studien er en naturlig del av forløpet, og at man ikke kan vite sikkert på behandlingstiltaket har hatt noe effekt. Ser man på totalen av alle studiene så ser man at i gjennomsnitt så blir alle deltagerne bedre og dette underbygger påstanden at det kan være en «regression to the mean» (Barnett, van der Pols et al. 2004).

Å generalisere svar basert på 477 deltagere er også noe man kan diskutere. Resultatet sier i prinsippet bare noe om deltagerne i studiene man har inkludert i denne oppgaven, men jo flere deltagere man har jo mindre tilfeldigheter får man i resultatet. Man kan argumentere for at man kan generalisere resultatet til et utvalg som blir representert av deltagerne i denne oversiktsartikkelen. I så måte kan man si at PRP har god effekt på å behandle pasienter med frossen skulder i 40-60 årene fra Pakistan og India, sammenlignet med GKI. Sannsynligvis er det ikke veldig stor forskjell på personer i 40-60 årene med frossen skulder i Norge og Asia, så basert på resultatet i denne oppgaven så kan PRP være et godt alternativ til voksne personer

med denne diagnosen. De inkluderte studiene ser på pasienter med frossen skulder, og man kan ikke generalisere svaret til pasienter med andre diagnoser.

Det blir en annen diskusjon om hvor mange deltagere man må ha i en slik studie for at man faktisk kan si noe om effekten av et tiltak på generell basis. Svaret på hva som er et adekvat antall er nok ikke endelig, og man bør sannsynligvis være åpen om denne problemstillingen og fortsatt kunne bruke data fra kliniske studier med relativt få deltagere (Campbell 2013). Deltagerne bør være av et stort mangfold slik at det representerer populasjonen som en helhet for at man skulle generalisere konklusjonen fra en studie. Denne utfordringen i medisinsk forskning ble kommentert av Austin Bradford Hill som beskriver at vi må være ærlige på at vi er usikre på hvor mange deltagere vi trenger i et studie for å få et overbevisende resultat (Hill 1955).

Flere av de inkluderte studiene er ikke RCT. Dette er i seg selv en svakhet, men det er den tilgjengelige forskningen man har på emnet. Når man ser på disse studiene så er gruppene tilnærmet like når man ser på fordelingen av kjønn og alder. Og det vurderes til at selv om det ikke oppfyller standarden til RCT standard, så klarer studiene å sammenligne PRP gruppe med GKI gruppe hvor utgangspunktet er likt. Dette gjør at resultatet fra studiene skal være med i en systematisk oversikt på dette emnet.

Ser man på resultatene i den grafiske fremstillingen i forest plotene, ser man at studien til Lee et al., (2021) favoriserer GKI i kontrast til de øvrige studiene. Det kan klassifiseres som en «outlier», men dette påvirker det totale resultatet. Denne studien vektet fra 7 % til 23,5 % i de ulike meta-analysene, og er i tillegg den studien som har lavest PEDro score.

Det er alltid en fare for at forskere i studier har en preferanse eller bias for hva man ønsker å få til resultat, og det kan være påfallende at de fleste resultat er såpass favoriserende for PRP. Man kan ikke utelukke at forskerne i de inkluderte studiene har lagt ned mye tid og innsats i å bruke PRP, og dermed har en større entusiasme mot denne behandlingen som kan være vanskelig å skjule for pasientene (Cook and Sheets 2011). Selve prosedyren med PRP injeksjoner er også mer omstendelig og tidkrevende. Først skal man tappe venøst blod, vente på at det sentrifugeres og gjøres klart før det injiseres tilbake i skulder. Det kan være at når man overværer hele denne seansen så skaper det en forventning om at dette må ha effekt, også betegnet som placeboeffekten (Tavel 2014). Dette er også et argument for å ha en placebogruppe, hvor man gjennomgår prosedyren til behandlingen på samme måte.

Utadrotasjon som utfallsmål kan også være utfordrende å gjøre identisk. Det kan være flere feilkilder til dette som utgangsstilling og hvilke målepunkt man faktisk bruker (Muir, Corea et al. 2010). I tillegg kan det være skjevhet i hvordan terapeut vurderer utslaget i seg selv. Dette kan oppstå når terapeut ikke er blindet, og kalles deteksjonsskjevhet (Mansournia, Higgins et al. 2017).

Studiene inkludert i denne oppgaven er gjennomført i India, Sør-Korea og Pakistan. Vil resultater fra studier gjort i disse landene kunne overføres til Norge, eller er det kulturelle faktorer som kan ha innvirkning på resultatet? Man vet at medisinske studier har forskjellig effekt avhengig av land de er gjennomført i, eksempelvis at akupunktur fungerer bedre i Kina, Japan og Taiwan sammenlignet med England (Vickers, Goyal et al. 1998).

5.3. Resultat sammenlignet med eksisterende forskning på området

Det er gjort flere studier som sammenligner PRP med GKI på for eksempel lateral epikondylitt og plantar fascie patologi, men for forfatter så er det mest aktuelt å sammenligne resultatet i denne oppgaven med studier som ser på intraartikulære injeksjoner. Det er for forfatter ikke mange aktuelle studier, men en systematisk oversiktstudie og meta-analyse av McLarnon og Heron fra 2021 så på disse to behandlingsformene på pasienter med kneartrose med intraartikulære injeksjoner (McLarnon and Heron 2021). Denne studien konkluderer med at PRP produserer overlegent resultat sammenlignet med GKI på utfallsmål som smerte, bevegelighet og mer deltagelse i aktivitet og sport 12 mnd etter behandling. Resultatet på utfallsmål som smerte og bevegelighet samsvarer med resultatet man finner i denne oversiktsartikkelen. Dette kan peke i den retning at injeksjoner med PRP på frossen skulder er aktuelt, men her er det behov for mer forskning.

5.4. Begrensninger og vurdering av kvaliteten til inkluderte studier

Intern validitet til inkluderte studier er vurdert med PEDro skala, og den viser at det er varierende metodisk kvalitet fra 3 til 7. Studien til Mini Ji Lee et al., (2021) scorer 3 og dette vurderes som lav metodisk kvalitet. Det vurderes likevel at data fra dette studie belyser problemstillingen i en slik grad at det er interessant og nødvendig å ta med i denne oversiktsartikkel. Hovedgrunnen til at denne studien scorer så lavt er at det er en klinisk studie

med 15 deltagere som får PRP, som sammenlignes med en likhetsmatchet kontrollgruppe på 15 deltagere hentet fra deres database med tidligere forskning på pasienter med frossen skulder som får ultralydveiledet GKI. Dette gjør at deltagerne ikke er randomisert, og at deltagerne i kontrollgruppe er håndplukket for å være likest mulig intervensjonsgruppa.

Det er vanskelig å blinde subjekter og terapeuter i slike kliniske studier. Siden utfallsmålene som pasient-rapportert smerte er en subjektiv vurdering vil det være naturlig å anta at når subjektet ikke er blindet så vil det kunne påvirke utfallet (Day and Altman 2000). Dette gjør at samtlige studier ikke oppfyller krav i PEDro skala for blinding av subjekter og terapeuter (se tabell III). I tillegg har ingen av studiene blinding av de som registrerer utfallsmålene. Dette er en svakhet i og med det kan gi en systematisk skjevhet og påvirkning på resultatet det gir på målingen (Probst, Grummich et al. 2016). Blinding er viktig metodisk verktøy siden det minimerer bias og maksimerer validiteten i studie (Karanicolas, Farrokhyar et al. 2010).

Studien til Yadav har også en del begrensninger i forhold til at det ikke beskriver hvor stor mengde PRP man bruker, og det er heller ikke beskrevet hvilken tilgang til skulderleddet man har brukt ved injeksjon. Det er usikkert hva slags innvirkning dette har på resultatet, men det gjør at den metodiske kvaliteten blir dårligere siden den interne validiteten faller. Studien blir ikke reproducerbar når metoden ikke er godt detaljert beskrevet. I studien må man anta at det ikke blir gitt noen treningsøvelser, siden det ikke rapporteres, noe som skiller den fra de andre studiene. Det er i tillegg ikke beskrevet om studien har fått økonomisk støtte.

Det er usikkert for forfatter hva eventuelt de økonomiske bidragene til studier inkludert i denne oppgaven kan ha å si, men jeg vil likevel presisere at studien til Li et al., (2021) oppgir å ha fått støtte fra «The Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation of Korea», «the Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea» og «the Korea Health Industry Development Institute» (Lee, Yoon et al. 2021) Det er også viktig å være klar over at å få publisert slike medisinske studier kan skape en bias mot å oppnå et resultat (Freemantle and Mason 1997). Altså jo mer kontroversielt svaret på studien blir, jo mer publisitet vil man kunne oppnå.

5.5. Begrensninger i denne oversiktsartikkel

Skal man trekke konklusjoner ut ifra data fra forskjellige studier så er man avhengig av at studiene er homogene, eller tilstrekkelig homogene. Går man kritisk til verks kan man

argumentere for at det er flere forhold som gjør at studiene inkludert ikke er identiske. 2 av studiene bruker ultralydveiledet injeksjoner med bakre tilgang til skulderledd, mens 3 av studiene gjør injeksjon uten ultralyd, hvor 2 av studiene beskriver en fremre tilgang til skulderleddet. Dette kan ha implikasjon for om injektatet faktisk treffer intraartikulært i skulderleddet slik intensjonen er, og studier viser at ultralydveiledet injeksjon er mer presist og kan gi bedre smertelette, bevegelighet og funksjon hos pasienter med frossen skulder (Raeissadat, Rayegani et al. 2017)

Det kan også diskuteres hvor likt selve injektatet i de forskjellige studiene er. 4 av studiene bruker 1-2 ml methyl prednisolone og 1 bruker triamcinolone acetonide. Effekten er sannsynligvis ganske lik, men en studie viste at triamcinolone hadde signifikant bedre effekt på diabetikere med frossen skulder (Sakeni and Al-Nimer 2007). Det er også forskjell på mengde PRP som er injisert, fra 2-4 ml og 1 gruppe beskriver ikke hvor mye. I denne oversiktsartikkel har man ikke spesifikt gått inn og sett på konsentrasjonen av PRP, som kan ha en betydning for resultatet.

I teoridelene belyses det at det ikke er noen klare formelle diagnostiske kriterier for frossen skulder, og dette gjør det også utfordrende i forhold til om pasientene i denne oversiktsartikkel faktisk er like basert på diagnostiske kriterier på tvers av de forskjellige studiene. Alle studiene beskriver at nedsatt bevegelighet i skulder er et inklusjonskrav, men det varierer fra minimum 25 % til minimum 50 % sammenlignet med frisk skulder. Kanskje mer interessant er inklusjonskriteriet for varighet på symptomer som varierer fra minimum 1 mnd, maksimalt 6 mnd til maksimalt 12 mnd i de forskjellige studiene. Det vil være naturlig å anta at en pasient med symptomer i skulder som nærmer seg 12 mnd vil kunne være i fase 3 av frossen skulder, og at pasienter som har hatt symptomer i 2 mnd er i fase 1 eller 2. Grunnen til at dette er interessant er at en normalutvikling av tilstanden er at den vil gå over av seg selv, og at man da i disse studiene ikke med sikkerhet kan si om det er selve tiltaket som har effekt.

Som for alle meta-analyser så har man den styrke og begrensningen at det forsøker å sammenfatte alle data fra forskjellige studier til et tall. Dette tallet sier noe om hva slags effekt det kan ha på gjennomsnittspersonen, men det sier ingenting om hvilken effekt det vil ha på en spesifikk person. «*Én studie har alltid én type pasienter som får én type behandling i én kontekst*» (Smedslund 2013). Dette betyr ikke at man skal undergrave resultatet i denne oversiktsartikkel, men man skal være klar over denne begrensningen. I en kunnskapsbasert

praksis streber man etter å gjøre tiltak og beslutninger basert på den beste forskningen vi har tilgjengelig, og per dags dato så er GKI i tidlig fase ansett som det beste alternativet for veldig mange med frossen skulder (Veras, Kairy et al. 2016). Med resultatet fra denne oversiktsartikkelen kan man argumentere for at det er kunnskapsbasert praksis å vurdere å behandle frossen skulder med PRP injeksjon.

I denne oversiktsartikkelen er det en risiko for å gjøre en type 1 feil. Type 1 feil vil være at man finner at gruppen som får PRP injeksjon har bedre effekt enn gruppen som får kortison når denne forskjellen faktisk ikke finnes. Siden p-verdien er såpass lav anser man sjansen liten for at man gjør denne type feil.

5.6. Begrensninger til prosessen til denne oversiktsartikkel.

I denne oversiktsartikkelen har det blitt gjort søk i 2 databaser, og det ble ikke forsøkt å gjøre systematisk søk i «grå litteratur» eller etter upubliserte studier. Dette gjør det sannsynlig at man har mistet aktuelle studier fra andre databaser og kilder. I tillegg har det blitt satt begrensning i språk på studier som bli inkludert, noe som også gjør det mulig at man ikke fanger opp alle studier. Dette er i utgangspunktet ikke anbefalt fra retningslinjene til cochrane for systematiske studier, men har blitt valgt på grunn av tid og ressurser tilgjengelig til dette studie (Furlan, Malmivaara et al. 2015).

Søkestrategien er satt opp med hjelp av veileder for søket i PubMed og ved hjelp av bibliotekar for søke i Embase. Når man ser på resultatet fra de ulike databasene så har man 334 treff i PubMed, og 60 treff i Embase. Sannsynligvis kunne søket i Embase bli gjort bredere slik at man minimerer risikoen for at man overser aktuelle studier som kunne belyst problemstillingen. Samtidig kan man si at søket er mer spesifikt, og at det fanger opp det man ønsker å belyse.

I denne oppgaven har forfatter selv gått igjennom alle studier og gjort utvelgelsen av studiene som har blitt inkludert. Dette er en svakhet i og med man ikke kan garantere for at det ikke har oppstått en menneskelig feil under denne prosessen. Anbefalingen fra cochrane (rob tool 2) er at minimum 2 personer går igjennom studiene hver for seg for å minimere risikoen for at man ikke fanger opp alle studier som bør inkluderes. Det samme gjelder videre for ekstraksjonen av data fra de inkluderte studiene og utarbeidelsen med å score studiene i PEDro skala'en, hvor det er forfatter alene som har gjort dette arbeidet. Dette bør sees på som

en begrensning og svakhet for denne oversiktsartikkel. Det skal likevel nevnes at det ved tvilstilfeller angående PEDro så ble det rådført med veileder.

Meta-analysen og den grafiske fremstillingen i forest-plot er gjort av forfatter alene og gjør det mulig at noen av disse dataene har blitt feil.

5.7. Hva kunne blitt vært gjort annerledes?

Kvaliteten på resultatet i denne oversiktsartikkel ville vært høyere hvis man gjorde et bredere søk i flere databaser slik at man fikk et større antall deltagere å basere resultatet på. I tillegg ville det være hensiktsmessig om to personer gikk gjennom alle studiene opp mot inklusjonskriteriene. Som kommende manuellterapeut så ville det også være interessant å se på effektmål hvor man ser på for eksempel mobilisering, trening og laserterapi sammenlignet med PRP. Dette vil være tiltak som er mer tilgjengelige for de fleste fysioterapeuter og manuellterapeuter i klinisk praksis.

5.8. Kliniske betraktninger

Ut ifra resultatene man får i denne systematiske oversiktsstudien, kan dette ha en klinisk påvirkning på hvilke tiltak man vurderer for de aktuelle pasientene med frossen skulder. Det er likevel slik at prosedyren og behandlingen med PRP er ganske dyr, og det er relativt få klinikere som tilbyr denne behandlingsformen. Prisene for 1 injeksjon i Norge varierer noe fra klinikk til klinikk med startpris på 3060 kr eksklusiv prosedyre (HelseSmart). Årsaken til at det per dags dato er så kostbart handler i hovedsak om at leverandørene av produktet tar seg godt betalt for engangskittet som blir brukt, og at dette må brukes sammen med en spesialtilpasset sentrifugalmaskin i et lukket system (hindrer at blodet blir eksponert for bakterier etc i prosessen til man får en sprøyte med ferdig PRP produkt). Man kan forvente at prisen på PRP behandling blir rimeligere når patente til denne fremstillingen utgår, noe som vanligvis er 20 år på medisinske prosedyrer (Legemiddelverket 2016).

Når det gjelder å vurdere effekten av resultatet i dette studiet, så er det også viktig å bemerke at denne effekten på bedring i pasient-rapportert smerte er på 474 deltagere målt 3 mnd etter injeksjonsbehandling. Man kan argumentere for at dette viser en effekt over relativt kort tid. Det ville være interessant å se oppfølging på 6 mnd, 12 mnd og 2 år også. Det må mer

forskning til, og med større antall deltagere og målinger gjort over lengre tid før man kan konkludere. Det vil også være nødvendig å se på tiltaket sammenlignet med placebobehandling for å faktisk se den sanne effekten.

Studier gjort med intraartikulære PRP injeksjoner viser at det er relativt milde bivirkninger (Fukawa, Yamaguchi et al. 2017, Taniguchi, Yoshioka et al. 2018). Dette kan være fordi man ikke tilfører stoff som ikke har vært i kroppen før. Sammenligner vi med GKI så har man flere bivirkninger. Vi kan nevne flushing i ansikt, infeksjon, fettatrofi, blodsukker kan gå opp og man kan få høyere blodtrykk (the-Nation-Health-Service 2020). En systematisk oversiktsstudium rapporterte også om depigmentering av hud, men at man i hovedsak kan klassifiserer bivirkningene som relativt milde (Brinks, Koes et al. 2010).

6. Konklusjon

Fem studier med til sammen 474 deltakere i denne systematiske oversikt viser at PRP har statistisk signifikant bedre effekt 3 mnd etter injeksjonsbehandling sammenlignet med GKI målt med hensyn til smerte og fysisk funksjon. Effektstørrelsen på smerte var av klinisk signifikant verdi og effektstørrelsen på fysisk funksjon var moderat. Det var også en tendens til at PRP hadde en bedre effekt enn GKI med hensyn til utadrotasjon, men forskjellen var bare grensesignifikant. Den statistiske heterogeniteten varierte fra moderat til høy og risikoen for bias i studiene varierte fra lav til høy. Sammenlagt tyder resultatene av denne systematiske oversikten på at PRP er mer effektiv enn GKI ved frossen skulder. Det trengs flere studier av bedre metodisk kvalitet for å komme med en sikker konklusjon.

7. Interessekonflikter

Ingen

8. Referansliste

Abrassart, S., et al. (2020). "'Frozen shoulder' is ill-defined. How can it be described better?" EFORT Open Rev **5**(5): 273-279.

Akbar, M., et al. (2019). "Fibroblast activation and inflammation in frozen shoulder." PLoS One **14**(4): e0215301.

Albanese, E., et al. (2020). "Construct validity of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) quality scale for randomized trials: Item response theory and factor analyses." Res Synth Methods **11**(2): 227-236.

Aslani, H., et al. (2016). "Platelet-Rich Plasma for Frozen Shoulder: A Case Report." Arch Bone Jt Surg **4**(1): 90-93.

Bailar, J. C., 3rd (1997). "The promise and problems of meta-analysis." N Engl J Med **337**(8): 559-561.

Barman, A., et al. (2022). "Can platelet-rich plasma injections provide better pain relief and functional outcomes in persons with common shoulder diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials." Clin Shoulder Elb **25**(1): 73-89.

Barman, A., et al. (2019). "Single Intra-articular Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injections in the Treatment of Adhesive Capsulitis of the Shoulder: A Cohort Study." Am J Phys Med Rehabil **98**(7): 549-557.

Barnett, A. G., et al. (2004). "Regression to the mean: what it is and how to deal with it." International Journal of Epidemiology **34**(1): 215-220.

Barreto, R. B., et al. (2019). "Platelet-Rich Plasma and Corticosteroid in the Treatment of Rotator Cuff Impingement Syndrome: Randomized Clinical Trial." Rev Bras Ortop (Sao Paulo) **54**(6): 636-643.

Belk, J. W., et al. (2021). "Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." Am J Sports Med **49**(1): 249-260.

Bouaicha, S., et al. (2020). "A large-scale assessment of the healthcare burden of adhesive capsulitis of the shoulder joint." Swiss Med Wkly **150**: w20188.

Brinks, A., et al. (2010). "Adverse effects of extra-articular corticosteroid injections: a systematic review." BMC Musculoskelet Disord **11**: 206.

Campbell, M. J. (2013). "Doing clinical trials large enough to achieve adequate reductions in uncertainties about treatment effects." J R Soc Med **106**(2): 68-71.

Cashin, A. G. and J. H. McAuley (2020). "Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale." Journal of Physiotherapy **66**(1): 59.

Challoumas, D., et al. (2020). "Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Netw Open **3**(12): e2029581.

- Cho, C. H., et al. (2019). "Treatment Strategy for Frozen Shoulder." *Clin Orthop Surg* **11**(3): 249-257.
- Cochrane (2015). "Cochrane Training." Retrieved 5.11., 2022, from <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman/revman-5-download>.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York.
- Cook, C. and C. Sheets (2011). "Clinical equipoise and personal equipoise: two necessary ingredients for reducing bias in manual therapy trials." *J Man Manip Ther* **19**(1): 55-57.
- Day, S. J. and D. G. Altman (2000). "Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies." *Bmj* **321**(7259): 504.
- 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.
- de Morton, N. A. (2009). "The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study." *Australian Journal of Physiotherapy* **55**(2): 129-133.
- Dettori, J. R., et al. (2021). "Seeing the Forest by Looking at the Trees: How to Interpret a Meta-Analysis Forest Plot." *Global Spine J* **11**(4): 614-616.
- Dias, R., et al. (2005). "Frozen shoulder." *Bmj* **331**(7530): 1453-1456.
- Eian, Ø. (2021). "NFF sier ja til injeksjonsbehandling." Retrieved 10.11., 2022, from <https://www.fysioterapeuten.no/fysioterapeut-fysioterapeuter-fysioterapi/nff-sier-ja-til-injeksjonsbehandling/136545>.
- Fletcher, J. (2007). "What is heterogeneity and is it important?" *Bmj* **334**(7584): 94-96.
- Folkehelseinstituttet (2018). "Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet." 4. Retrieved 01.11., 2022, from <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>.
- Freemantle, N. and J. Mason (1997). "Publication bias in clinical trials and economic analyses." *Pharmacoeconomics* **12**(1): 10-16.
- Fukawa, T., et al. (2017). "Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients With Ankle Osteoarthritis." *Foot Ankle Int* **38**(6): 596-604.
- Furlan, A. D., et al. (2015). "2015 Updated Method Guideline for Systematic Reviews in the Cochrane Back and Neck Group." *Spine* **40**(21).
- Furlan, A. D., et al. (2015). "2015 Updated Method Guideline for Systematic Reviews in the Cochrane Back and Neck Group." *Spine* **40**(21): 1660-1673.

Gentile, P. and S. Garcovich (2020). "Systematic Review-The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair." Int J Mol Sci **21**(16).

Gopalakrishnan, S. and P. Ganeshkumar (2013). "Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare." J Family Med Prim Care **2**(1): 9-14.

Griggs, S. M., et al. (2000). "Idiopathic adhesive capsulitis. A prospective functional outcome study of nonoperative treatment." J Bone Joint Surg Am **82**(10): 1398-1407.

Gummesson, C., et al. (2006). "The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (Quick DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH." BMC Musculoskeletal Disorders **7**(1): 44.

Helsebiblioteket (2021). "Kunnskapsbasert praksis." Retrieved 10.11., 2022, from <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#3litteratursok-32-kildevalg>.

HelseSmart. "Priser: PRP ledd og sener." Retrieved 29.10., 2022, from <https://www.helsesmart.no/prp-ledd-og-sener/priser/>

Higgins, J., et al. (2022). "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions." Retrieved 12.11., 2022, from www.training.cochrane.org/handbook.

Higgins, J. P., et al. (2003). "Measuring inconsistency in meta-analyses." Bmj **327**(7414): 557-560.

Hill, A. B. (1955). Principles of medical statistics, The Lancet.

Hill, C. L., et al. (2011). "Factor structure and validity of the shoulder pain and disability index in a population-based study of people with shoulder symptoms." BMC Musculoskeletal Disorders **12**(1): 8.

Jannot-Lamotte, M. F. and D. Raccach (2000). "[Management of diabetes during corticosteroid therapy]." Presse Med **29**(5): 263-266.

Jo, C. H., et al. (2020). "Allogeneic Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection for the Treatment of Rotator Cuff Disease: A Randomized Controlled Trial." J Bone Joint Surg Am **102**(24): 2129-2137.

Kamper, S. J., et al. (2015). "15 years of tracking physiotherapy evidence on PEDro, where are we now?" Br J Sports Med **49**(14): 907-909.

Kanters, S. (2022). "Fixed- and Random-Effects Models." Methods Mol Biol **2345**: 41-65.

Karanicolas, P. J., et al. (2010). "Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how?" Can J Surg **53**(5): 345-348.

Kelley, G. A. and K. S. Kelley (2012). "Statistical models for meta-analysis: A brief tutorial." World J Methodol **2**(4): 27-32.

Kelly, A. M. (1998). "Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain?" Acad Emerg Med **5**(11): 1086-1090.

Koh, K. H. (2016). "Corticosteroid injection for adhesive capsulitis in primary care: a systematic review of randomised clinical trials." Singapore Med J **57**(12): 646-657.

Koorevaar, R. C. T., et al. (2017). "Incidence and prognostic factors for postoperative frozen shoulder after shoulder surgery: a prospective cohort study." Arch Orthop Trauma Surg **137**(3): 293-301.

Kothari, S. Y., et al. (2017). "Comparative Efficacy of Platelet Rich Plasma Injection, Corticosteroid Injection and Ultrasonic Therapy in the Treatment of Periarthritis Shoulder." J Clin Diagn Res **11**(5): Rc15-rc18.

Le, H. V., et al. (2017). "Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments." Shoulder Elbow **9**(2): 75-84.

Lee, J. W., et al. (2013). "Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups." Arch Plast Surg **40**(5): 530-535.

Lee, M. J., et al. (2021). "Allogenic Pure Platelet-Rich Plasma Therapy for Adhesive Capsulitis: A Bed-to-Bench Study With Propensity Score Matching Using a Corticosteroid Control Group." Am J Sports Med **49**(9): 2309-2320.

Legehandbok, N. E. (2021). "Kapsulitt, skulder." Retrieved 10.11., 2022, from <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/fysmed-og-rehab/tilstander-og-sykdommer/skulder-og-overarm/kapsulitt-skulder>.

Legehandbok, N. E. (2021). "Kortisonsprøyte mot muskelskjelett inflammasjon." Retrieved 10.11., 2022, from <https://legehandboka.no/handboken/legemidler/pasientinformasjon/legemiddel/kortisonsprøyte-muskelskjelett>.

Legemiddelverket (2016). "Dokumentbeskyttelse og patent." Retrieved 01.11., 2022, from <https://legemiddelverket.no/godkjenning/godkjenning-av-legemidler/soknad-om-mt/dokumentbeskyttelse-og-patent>.

Levine, W. N., et al. (2007). "Nonoperative management of idiopathic adhesive capsulitis." Journal of Shoulder and Elbow Surgery **16**(5): 569-573.

Lewis, J. (2015). "Frozen shoulder contracture syndrome - Aetiology, diagnosis and management." Man Ther **20**(1): 2-9.

Lewis, J. (2015). "Frozen shoulder contracture syndrome – Aetiology, diagnosis and management." Manual Therapy **20**(1): 2-9.

Mansournia, M. A., et al. (2017). "Biases in Randomized Trials: A Conversation Between Trialists and Epidemiologists." Epidemiology **28**(1): 54-59.

Manuellterapeutforening, N. (2015). "Retningslinjer for BRUK AV INJEKSJONER innen manuellterapi." Retrieved 01.11., 2022, from [https://www.manuellterapi.no/wp-content/uploads/sites/65/2017/09/Retningslinjer for bruk av injeksjoner innen Manuellterapi v.juli 2015 april2016.pdf](https://www.manuellterapi.no/wp-content/uploads/sites/65/2017/09/Retningslinjer_for_bruk_av_injeksjoner_innen_Manuellterapi_v.juli_2015_april2016.pdf).

McLarnon, M. and N. Heron (2021). "Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis." *BMC Musculoskelet Disord* **22**(1): 550.

Meheux, C. J., et al. (2016). "Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review." *Arthroscopy* **32**(3): 495-505.

Millar, N. L., et al. (2022). "Frozen shoulder." *Nat Rev Dis Primers* **8**(1): 59.

Minozzi, S., et al. (2020). "The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application." *J Clin Epidemiol* **126**: 37-44.

Moher, D., et al. (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." *Bmj* **339**: b2535.

Moseley, A. M., et al. (2015). "A systematic review of the measurement properties and usage of the Physiotherapy Evidence Database (PEDRO) scale." *Physiotherapy* **101**: e1043.

Muir, S. W., et al. (2010). "Evaluating change in clinical status: reliability and measures of agreement for the assessment of glenohumeral range of motion." *N Am J Sports Phys Ther* **5**(3): 98-110.

Murad, M. H., et al. (2016). "New evidence pyramid." *Evid Based Med* **21**(4): 125-127.

Page, M. J., et al. (2014). "Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder)." *Cochrane Database Syst Rev*(8): Cd011275.

Pasin, T., et al. (2019). "Comparison of the Effectiveness of Platelet-Rich Plasma, Corticosteroid, and Physical Therapy in Subacromial Impingement Syndrome." *Arch Rheumatol* **34**(3): 308-316.

Pietrzak, W. S. and B. L. Eppley (2005). "Platelet Rich Plasma: Biology and New Technology." *Journal of Craniofacial Surgery* **16**(6): 1043-1054.

Probst, P., et al. (2016). "Blinding in randomized controlled trials in general and abdominal surgery: protocol for a systematic review and empirical study." *Systematic Reviews* **5**(1): 48.

Raeissadat, S. A., et al. (2017). "Comparing the accuracy and efficacy of ultrasound-guided versus blind injections of steroid in the glenohumeral joint in patients with shoulder adhesive capsulitis." *Clinical Rheumatology* **36**(4): 933-940.

Rangan, A., et al. (2015). "Frozen Shoulder." *Shoulder Elbow* **7**(4): 299-307.

Risk-of-bias-tools (2019). "Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)." Retrieved 10.11., 2022, from <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.

Roddey, T. S., et al. (2000). "Comparison of the University of California–Los Angeles Shoulder Scale and the Simple Shoulder Test With the Shoulder Pain and Disability Index: Single-Administration Reliability and Validity." Physical Therapy **80**(8): 759-768.

Sakeni, R. A. and M. S. Al-Nimer (2007). "Comparison between intraarticular triamcinolone acetonide and methylprednisolone acetate injections in treatment of frozen shoulder." Saudi Med J **28**(5): 707-712.

Say, F., et al. (2016). "Platelet-rich plasma versus steroid injection for subacromial impingement syndrome." J Orthop Surg (Hong Kong) **24**(1): 62-66.

Sayed-Hassan, R. and Z. Alourfi (2014). "Shoulder adhesive capsulitis prevalence among patients with type 2 diabetes mellitus in Damascus, Syrian Arab Republic: a case-control study." East Mediterr Health J **19** Suppl 3: S19-24.

Shahzad, H. F., et al. (2021). "Comparison of Functional Outcome Between Intra-Articular Injection of Corticosteroid Versus Platelet-Rich Plasma in Frozen Shoulder: A Randomized Controlled Trial." Cureus **13**(12): e20560.

Shea, B. J., et al. (2017). "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both." Bmj **358**: j4008.

Shreffler, J. and M. R. Huecker (2022). Type I and Type II Errors and Statistical Power. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Smedslund, G. (2013). "Metaanalyse." Norsk Epidemiologi **23**.

Šmíd, P., et al. (2018). "[Treatment of the Shoulder Impingement Syndrome with PRP Injection]." Acta Chir Orthop Traumatol Cech **85**(4): 261-265.

Tamai, K., et al. (2014). "Primary frozen shoulder: brief review of pathology and imaging abnormalities." J Orthop Sci **19**(1): 1-5.

Taniguchi, Y., et al. (2018). "Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial." Nagoya J Med Sci **80**(1): 39-51.

Tavel, M. E. (2014). "The placebo effect: the good, the bad, and the ugly." Am J Med **127**(6): 484-488.

the-Nation-Health-Service (2020). Retrieved 29.10., 2022, from <https://www.nhs.uk/conditions/steroid-injections/>.

Uddin, M. M., et al. (2014). "Presentation of frozen shoulder among diabetic and non-diabetic patients." J Clin Orthop Trauma **5**(4): 193-198.

- Veras, M., et al. (2016). "What Is Evidence-Based Physiotherapy?" Physiother Can **68**(2): 95-98.
- Verhagen, A. P. and M. L. Ferreira (2014). "Forest plots." J Physiother **60**(3): 170-173.
- Vickers, A., et al. (1998). "Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials." Control Clin Trials **19**(2): 159-166.
- Wang, A. A. and D. T. Hutchinson (2006). "The Effect of Corticosteroid Injection for Trigger Finger on Blood Glucose Level in Diabetic Patients." The Journal of Hand Surgery **31**(6): 979-981.
- Wei, X., et al. (2020). "Platelet-rich plasma improves chronic inflammatory pain by inhibiting PKM2-mediated aerobic glycolysis in astrocytes." Ann Transl Med **8**(21): 1456.
- Wright, R. W., et al. (2007). "How to write a systematic review." Clin Orthop Relat Res **455**: 23-29.
- Xuan, Z., et al. (2020). "Efficacy of Platelet-rich Plasma for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis." J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg **81**(6): 529-534.
- Yadav, R., et al. (2021). "Comparative Assessment of the Significance of Platelet Rich Plasma (PRP) and Corticosteroid Injection in Management of Adhesive Capsulitis of Shoulder." International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research **13**(5): 513-517.
- Zreik, N. H., et al. (2016). "Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence." Muscles Ligaments Tendons J **6**(1): 26-34.
- Zuckerman, J. D. and A. Rokito (2011). "Frozen shoulder: a consensus definition." J Shoulder Elbow Surg **20**(2): 322-325.

9. Vedlegg

VEDLEGG 1

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

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

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

VEDLEGG 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes
		<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes
		<input type="checkbox"/> No

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>For NRSI</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> No
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

VEDLEGG 3

- 1 exp corticosteroid/
1038926
- 2 exp cortisone/
13185
- 3 (Corticosteroid or steroid injection*).ti.ab.kf.
86699
- 4 1 or 2 or 3
1055410
- 5 exp thrombocyte rich plasma/
16950
- 6 (platelet rich plasma or PRP).ti.ab.kf.
31776
- 7 5 or 6
36451
- 8 exp bursitis/
5312
- 9 (Frozen Shoulder or Bursitides or Bursitis or Adhesive
capsulitis).ti.ab.kf. 6407
- 10 8 or 9
8655
- 11 4 and 7 and 10
60