

Skleroserande injektionsterapi vid kronisk akilleshandopati

[The effect of sclerotherapy on chronic
Achilles tendinopathy]

- Georg Lohse¹, Elisabeth Westerdahl¹, Rolf Ahlzén¹

¹HTA-enheten Camtö



Följande personer har medverkat vid denna rapport

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Nytta och risk: Georg Lohse, Elisabeth Westerdahl

Etik: Rolf Ahlzén

Intern granskare

Louise Olsson, Camtö

Extern granskare

Överläkare Johan Jendeberg, Röntgenkliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Bindningar och jäv

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Frågeställare

Örebro rehabcenter via Magnus Johansson, fysioterapeut

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
- ✓ Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- ✓ Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Metaanalys
- ✓ Pågående studier
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Introduktion.....	7
Syfte.....	8
Metoder.....	9
Resultat.....	10
Diskussion.....	15
Sammanfattande slutsats.....	17
Referenser.....	18
Appendix 1: Search strategies.....	22
Appendix 2: Excluded articles.....	24

Abstract

Background

Tendinopathy is associated with pain, swelling and impaired function. The Achilles tendon is often affected in response to overuse. Non-invasive treatment, such as eccentric training, is proven to have some effect but in addition, sclerotherapy, ie treatments with injections to obliterate the neovascularization of the tendon, has been introduced. The purpose of this systematic review was to identify the scientific evidence basis for sclerotherapy of Achilles tendinopathy.

Methods

A systematic search in Cochrane, PubMed, Embase and Cinahl databases was carried out by a librarian at the Medical library, Örebro University hospital from 2009 until August 8th 2019 without any restrictions for study design or any time limits.

Results

Two independent reviewers screened 130 abstracts initially. Two publications were found relevant: One relevant systematic review from 2017 and one RCT published after the completion of the SR.

The SR included 18 studies, but only three of them focused on sclerotherapy. One RCT compared active substance sclerotherapy vs placebo and found a significant decrease in pain (VAS) in the treatment group ($p < 0.05$). Two studies compared sclerotherapy with surgery and two different dosages but no significant differences between the groups were found.

In the most recently published RCT in 2018, no difference between active substance sclerotherapy versus placebo treatment measured with VAS at 6 months follow-up was found.

Conclusion

Only two RCTs compared sclerosing active substance with placebo. The first study reported a positive effect (clinically significant), the latter did not. As conflicting results were found, and there was no long-term follow-up, the evidence overall is insufficient for routine care. Few adverse effects of the treatment were reported.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Smärta efter överbelastning kan drabba ett flertal senor. Andra symtom är svullnad och nedsatt funktion. Det är vanligt att det drabbar hälsenan, ofta i samband att man börjar springa oftare, längre, byter sko eller underlag. Kroniska besvär varar mer än 3 månader. En rad behandlingsalternativ finns tillgängliga men det är inte klarlagt vilken metod som är mest effektiv.

Ett alternativ är excentrisk träning (populärt kallad bromsträning) som i studier visat sig ha en god effekt. Andra behandlingar är stötvåg, laser, kyla och fysioterapi. Alla patienter blir dock inte hjälpta med någon av dessa metoder. Olika injektionsbehandlingar kan även prövas. En av dessa syftar till att minska blodflödet i nybildade blodkärl kring senan (även kallat skleroterapi).

Syfte

Kartlägga det vetenskapliga underlaget för skleroserande injektionsbehandling vid långvariga problem från hälsenan.

Metod

En systematisk sökning genomfördes i flera medicinska databaser med hjälp av informatiker på universitetsbiblioteket i Örebro med sökord som passade med frågeställningen. Två oberoende granskare gick igenom materialet.

Resultat

Av 130 påträffade studier var det endast två som passade in på frågeställningen. En systematisk översikt från 2017 omfattade 18 studier, men endast 3 av dessa handlade om sklerosering. En studie jämförde skleroterapi med icke verksamt substans och det påvisades en signifikant minskning av smärta bland de som fått aktiv substans. En studie jämförde skleroterapi med kirurgi och en två olika doser av aktiv substans men ingen signifikant skillnad förelåg.

Ytterligare en studie, som ej ingick i den systematiska översikten, påträffades. Ingen skillnad mellan aktiv substans vid skleroterapi och icke verksamt substans påvisades vad gäller smärta efter 6 månader. Studierna uppvisade medelgod kvalitet.

Slutsats

Två studier som jämfört skleroterapi med placebo har kommit till olika resultat. Då studierna är små, redovisar motsägelsefulla resultat och uppföljningen var kort bedöms det vetenskapliga underlaget otillräckligt för bruk i rutinsjukvården. Det rapporteras få negativa effekter av behandlingen.

Introduktion

Tendinopati (smärta i senor) är ett vanligt förekommande problem vid överbelastning och ger upphov till smärta, svullnad och nedsatt funktion [1]. Det drabbar ofta hälsenan [2] men kan drabba ett flertal senor. De patogena mekanismerna för kronisk tendinopati är inte helt klarlagda och flera viktiga icke-ömsesidigt exkluderande hypoteser, såsom aktivering av hypoxi-apoptos-pro-inflammatoriska cytokinkaskader, neurovaskulär inväxt, ökad produktion av neuromediatorer och felaktig stamcelldifferentiering, har föreslagits. [3]. Vid tendinopati ser man förändringar som inte är associerade till inflammation varför tillståndet inte ska behandlas som sådant [4, 5].

I kliniken skiljer man på besvär lokaliserade till fästet av hälsenan mot calcaneus och de besvär som återfinns i mellersta delen av senan [6,7]. Det är endast patienter i den senare gruppen som kan bli aktuella för sklerosering. Det förekommer en rad olika behandlingsalternativ men det finns ingen konsensus om vilken behandlingsmetod som är effektivast eller mest kostnadseffektiv.

När det gäller icke-invasiv behandling har excentrisk träning visat sig ha en god effekt i studier, men inte alla blir hjälpt av denna metod [8-10]. Även behandlingar med stötvåg, laser, kyla eller fysioterapi förekommer [11]. Vad gäller invasiva behandlingar (injektioner) finns sklerosering och proloterapi som två olika alternativ [12]. Teorin bakom sklerosering (med t ex polidocanol) är att det vid skada i senan sker en neovaskularisering och att behandlingen reducerar denna, vilket kan ske genom att injicera olika läkemedel [13]. Denna teori har dock alltmer ifrågasatts [14]. Proloterapi definieras som ”rehabilitering av en försvagad struktur, såsom ett ligament eller sena, genom att inducerad spridning av nya celler”. Lösningarna som injiceras innehåller ofta dextros (d-glukos), en naturlig form av glukos som normalt finns i kroppen, men kan också innehålla kombinationer av polidocanol, mangan, zink, humant tillväxthormon, pimpsten, ozon, glycerin eller fenol. I allvarliga fall kan autologa celllösningar också behövas, såsom blodplättrik plasma (PRP), benmärg eller fettvävnad [15]. Om ingen av dessa metoder ger önskat resultat kan kirurgi övervägas [16]. Denna rapport kommer endast ha fokus på behandling med skleroserande injektionsterapi.

I Örebro behandlades mellan 2007-2015 totalt 330 patienter med skleroserande behandling. Man använder sig av Aethoxysklerol® (polidocanol) injektionsvätska, 10 mg/ml vid behandling av terapiresistenta akillettendinopatier. I januari 2016 genomfördes ett kvalitetsarbete av Stina Augustsson, ST-läkare vid Röntgenkliniken Region Örebro län (*opublicerade data*) med syfte att kartlägga effekterna av behandlingen. Vid ett-årsuppföljning efter sklerosering var 70 av patienterna nöjda med resultatet men endast 40 patienter kunde återgå till tidigare aktivitetsnivå. Svarsfrekvensen var 54 %. I sammanställningen gick det inte att skilja på de som enbart fick injektion och de som fick injektion och skrapning av hälsenas i syfte att förstöra de nybildade kärlen (ca 10 % av patienterna). Mängderna polidocanol som injiceras varierade från 1- > 5 ml. Ett viktigt kriterium för behandling är att neovaskulariseringen är synlig med ultraljud.

Syfte

Att kartlägga det vetenskapliga underlaget för behandling av akilleshandledinopati med skleroserande injektionsbehandling.

Material och metoder

PICO

- **Population** Patienter med kroniska besvär från hälsenas mellersta portion och som provat konservativ behandling.
- **Intervention** Skleroterapi, Proloterapi, (Polidocanol, Aethoxysklerol, Lauromacrogol)
- **Control** Placebo, annan behandling
- **Outcome** Smärta, funktion, neovaskularisering och svullnad.

Inklusionskriterier

Sklerosering vid kroniska besvär (> 3 månader) i mellersta delen av hälsenan, både män och kvinnor. Artiklar på engelska och tyska. Både systematiska översikter och primärstudier. Endast studier publicerade från 2009 och framåt.

Exklusionskriterier

Djurstudier, annan kirurgisk åtgärd i kombination med injektion.

Litteratursökning

Sökning i databaserna PubMed, Cochrane, Embase och Cinahl från 2009 t.o.m. 20190820. Sökningen genomfördes av informatiker på Medicinska biblioteket, Örebro universitet.

Sökning gjordes även i Clinicaltrials.gov, ICTRP och PROSPERO med sökord Prolotherapy eller Sclerosing för pågående studier, samt i ett antal HTA-databaser.

Kvalitetsgranskning

För granskning användes SBU:s mall för randomiserade kontrollerade studier och för systematiska översikter [17, 18].

Resultat

Litteratursökning i de fyra databaserna gav initialt 130 träffar som efter dubblettkontroll reducerades till 80. Sökstrategi redovisas i Bilaga 1. Alla abstrakt lästes och 36 studier lästes i fulltext.

Till analys återstod en systematisk översikt och en RCT. Se flödesschema som visas i Figure 1.

Exkluderade studier återfinns i Bilaga 2.

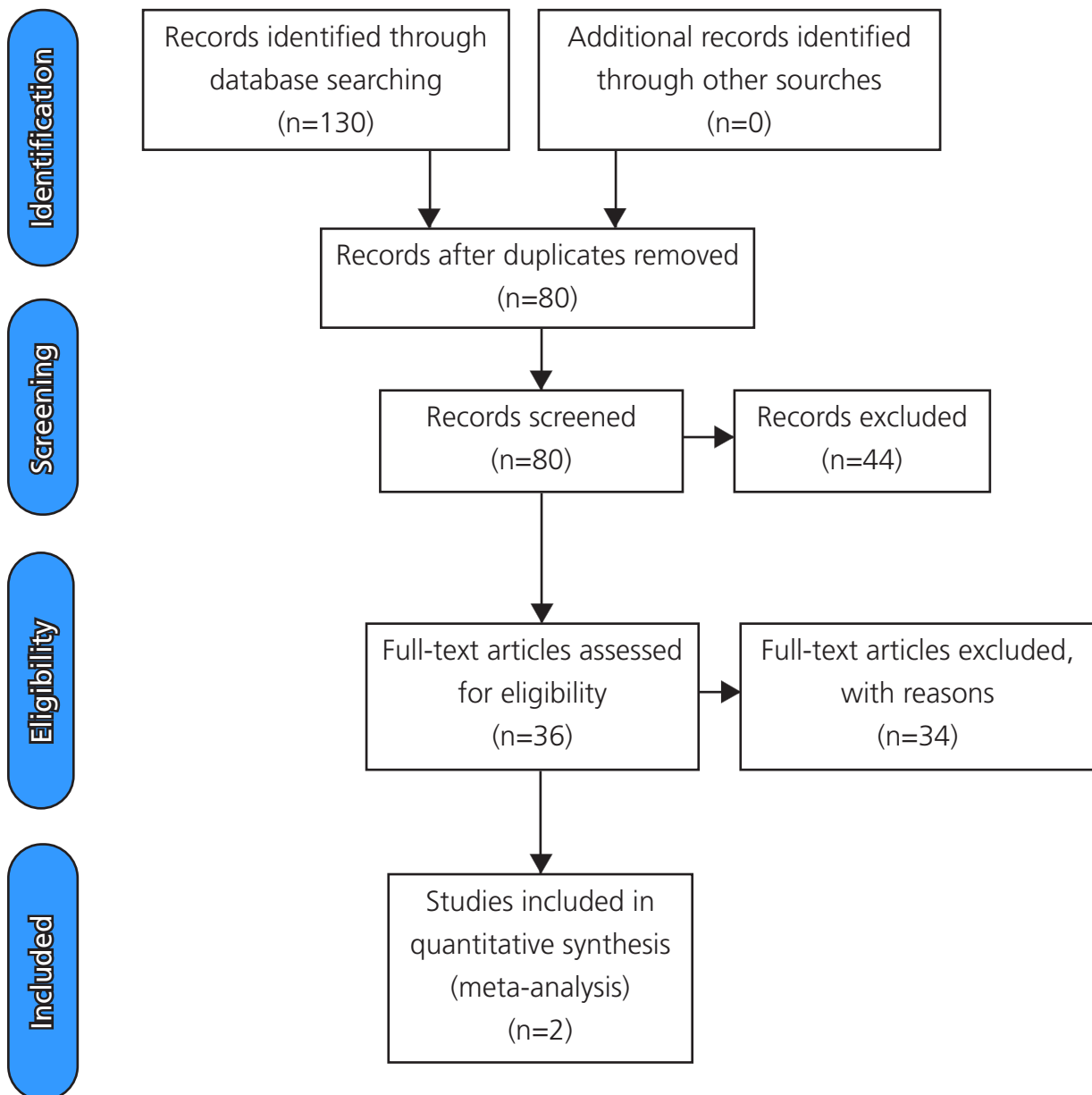


Figure 1 Study flow chart

I den påträffade systematiska översikten av Morath et al [34] hade litteratursökning i flera olika databaser gjorts t o m 19 januari 2017 och för Embase 6 Februari 2017. Man fann totalt 18 studier varav 4 var icke-humanstudier, fem handlade om proloterapi [19-23] och nio om sklerosering [13, 24-31]. Tre av dessa studier var RCT [24, 30, 31]. Endast en studie jämförde polidocanol med placebo (lidocain) [31], i de övriga två jämfördes dels polidocanol med kirurgi [30], dels två olika koncentrationer av polidocanol [24]. Tre studier var prospektiva [13, 26, 27] och två retrospektiva [25, 29]. Det påträffades även en fallstudie [28] om vårdskada i samband med sklerosering (embolia cutis medicamentosa).

I den första studien hämtad ifrån den systematiska översikten, Alfredson et al 2005, jämfördes polidocanol med placebo (lidokain). Skillnaden i smärta mätt med visual analog scale (VAS) i gruppen som fick skleroserande injektioner (Polidocanol) var 77 ± 7 mm före behandling och 41 ± 10 mm efter behandling ($p = 0,005$). Skillnaderna i VAS i gruppen som fick injektioner med enbart lokalanestesi (lidokain + adrenalin) var 66 ± 7 mm före behandling och 64 ± 6 mm efter behandling ($p = 0,878$). Skillnaden i smärta mätt med VAS i gruppen som fick polidocanol var signifikant större ($p = 0,005$) än i gruppen som fick placebo. Efter cross-over till polidocanol minskade VAS även i den tidigare kontrollgruppen signifikant ($p < 0,05$) [31].

I den andra studien från översikten, av Alfredson et al. 2007, som jämförde sklerosering med kirurgi, visade resultaten för gruppen som fick skleroserande behandling en minskning av VAS från 76 mm till 24 mm 12 veckor efter behandlingen ($p = 0,005$). För kirurgi minskade VAS från 75 mm till 21 mm ($p = 0,005$) [30]. Den tredje studien från översikten, av Willberg et al. 2008, jämförde två olika koncentrationer av polidocanol, 5 mg/ml med 10 mg/ml. Resultatet visade ingen signifikant skillnad i VAS vare sig före eller efter behandlingen mellan grupperna [24]. Endast en av studierna [31] i översikten stämde således helt med frågeställningen för detta projekt och inkluderades i den slutgiltiga sammanfattningen.

Den enda relevanta primärstudie som påträffades direkt i litteratursökningen, Ebbesen et al. från 2018 [32], jämförde polidocanol med placebo (lidokain). Ingen skillnad mellan aktiv substans och placebo-behandling påvisas vid 6 månaders uppföljning, vare sig med VAS eller med frågeformuläret Victorian Institute of Sports Assessment-Achilles (VISA-A).

De randomiserade studier som jämfört polidocanol med placebo redovisas i Table 1.

Table 1 Basic characteristics of included RCTs comparing polidocanol vs lidocaine (placebo) for sclerotherapy in chronic Achilles tendinopathy

Author Year Country	Study population	Diagnosis	Intervention	Control	Results
Ebbesen [32], et.al, 2018 Denmark	48 patients 25 F, 19 M 4 lost to follow up	Pain of the Achilles tendon at least 3 months, a minimum of 3 months of ec- centric exercise and neovascularization demonstrated by ultrasonography	Polidocanol Injection of (10 mg/ml Aethoxysklerol) at the inlet of the vessel, if an immediate effect of coagulation did not occur, the needle was replaced and a new injection was carried out.	Lidocaine 10 mg/ml was injected following the same procedure as injection with polidocanol	Pain during walking (VAS): no significant difference between the groups at baseline, nor at 3- and 6-month follow-up
Alfredsson [31], et al 2005 Sweden	20 consecutive patients, 9 M, 11 F. Mean age 50 years	Chronic painful Achilles tendino- pathy for mean 33 (range 3-120) months.	Polidocanol 5 mg/ml	Lidocaine 5 mg/ml	The difference in VAS during activity pre-post treatment was significantly larger ($p < 0.005$) in the Polidocanol vs placebo group

Smärta i form av rapporterad VAS för och 3 månader efter behandling i de två studier som jämfört polidocanol med placebo redovisas i Table 2.

Table 2 Reported pain (mean value of VAS and 95% CI) prior to and 3 months after treatment of included RCTs

	VAS pre-treatment	VAS at 3 months post-treatment
Ebbesen 2017		
Polidocanol	3.1 (2.2-4.1)	2.1 (1.1-3.0)
Lidocaine	4.2 (3.1-5.3)	3.7 (2.2-5.2)
Alfredsson 2005		
Polidocanol	7.7 (7.0-8.4)	4.1 (3.1-5.1)
Lidocaine	6.6 (5.9-7.3)	6.4 (5.8-7.2)

I studien av Alfredsson från 2005 påvisades således en klinisk signifikant minskning av VAS medan det inte var fallet i Ebbesens studie från 2018. Det anses vara minst 20 mm (33). Resultaten sammanvägdes i en metaanalys för de två studier som hade tillräckligt med data (Figure 2). Det visar ett minskat VAS på 1,95, dvs på gränsen till en kliniskt meningsfull minskning. Konfidensintervallet är också brett.

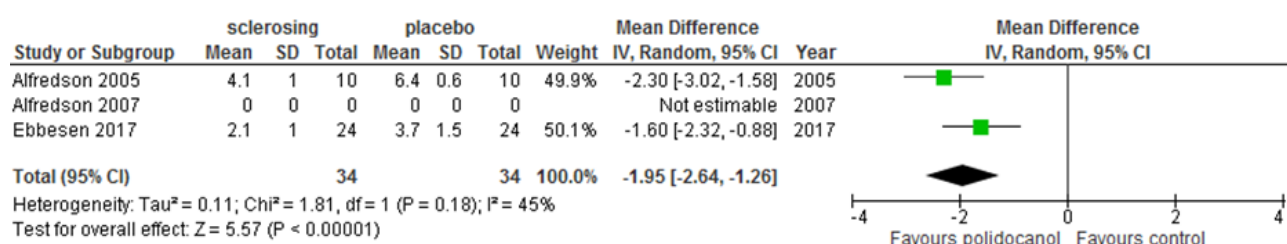


Figure 2 Reported pain (VAS) at 3 months comparing sclerotherapy using Polidocanol vs placebo (Lidocaine) for chronic Achilles tendinopathy

För granskning av RCT användes SBU:s mall. de inkluderade primärstudierna bedömdes ha medelhög risk för bias, se Figure 3.

Author	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Reporting bias	Conflict of interest	Summary
Ebbesen 2018 [32].	●	●	●	●	●	●	●
Alfredsson 2005 [31].	●	●	●	●	●	●	●

Figure 3 Assessment of risk of bias

Low ● Medium ● High ●

Den systematiska översikten granskades med granskningsmallen AMSTAR och risken för bias bedömdes som låg till medelhög. Bedömningen dras ned något på grund av avsaknad av en tabell över exkluderade studier och vissa tveksamheter i hur metaanalysen utförts, till exempel presenterar man ingen ”Forest plot”.

Pågående studier

Inga pågående studier kring injektionsbehandling med polidicanol kunde identifieras.

Inga relevanta rapporter påträffades vid sökning i HTA-databaser.

Diskussion

Sammantaget påträffades en systematisk översikt från 2017 av Morath et. al [34] där 3 av de ingående studierna jämförde polidocanol med annan behandling [24, 30, 31] och en RCT av Ebbesen et. al [32], även den publicerad 2018. Författarnas slutsats i översikten är att det finns få högkvalitativa studier med lång uppföljning och att det behövs ytterligare randomiserade kontrollerade studier för att kunna ge tillförlitliga rekommendationer om behandling med skleroterapi i klinisk rutin samt effekter på längre sikt. Ebbesen et. al [32] försökte replikera Alfredson studie [31] men deras slutsats är att de ifrågasätter polidocanol som en del i den konservativa behandlingen vid tendinopati i akillessenan. I föreliggande rapport konstateras således att det endast påträffats två små studier med motstridiga resultat.

Det måste påpekas att det finns en del uppenbara skillnader i studierna som möjligtvis kan förklara de olika resultaten. En sådan skillnad är att patienterna i Alfredson et.al har ett betydligt högre utgångsvärde i VAS på 7.7 jämfört med de i Ebbesens studie som var 3.1. Detta kan ju ha betydelse för i vilken utsträckning en förbättring kan påvisas. Efter behandling skattar sig patienterna i Alfredsons studie fortsatt sämre än de som påbörjar behandling i Ebbesens studie (se även Table 2). Det var endast resultaten efter 3 månaders uppföljning som gick att jämföra direkt. Kliniskt relevant minskning av VAS anges till ca 20 mm [33] vilket i detta fall betyder att endast de patienter i Alfredson et.al som fick polidocanol uppnår klinisk signifikant effekt. Tolkningen av resultaten blir därför problematiskt. Den studie som har de sämre patienterna visar en klinisk signifikant sänkning av VAS medan studien med lägre ingångsvärden av VAS inte gör det. Detta förhållande gör att det troligtvis är av stor vikt på vilka patienter man skall utföra denna typ av behandling för att få en försvarbart god effekt.

Både Ebbesen och Alfredson har som inklusionskriterium för att bli aktuell för skleroserande behandling att patienten ska ha haft långvariga problem med hälsenan och provat de olika icke-invasiva metoder som står till buds, bl.a excentrisk träning, men trots detta har rapporterat patienterna väldigt olika nivåer på VAS vid inklusion (Table 2). Längden på uppföljningstiden är också av intresse då det i Ebbesens studie efter 6 månader inte längre förelåg någon signifikant skillnad mellan experiment- och kontroll gruppen. Det är med andra ord oklart om det finns några långtidseffekter av behandlingen.

Studieresultaten efter 3 månader har vägts samman i en metaanalys vilket kan kritiserars då två studier generellt är ett otillräckligt antal för metaanalys. Det gav emellertid en uppfattning om att det sammanvägda resultatet med tveksamhet kan betraktas som kliniskt meningsfullt, då minskningen av VAS endast är omkring 20 mm.

Vad som för övrigt överraskar är att de studier som inkluderas i översikten av Morath publicerad år 2008 eller tidigare, dvs mellan år 2008 och fram till översiktens slutdatum för litteratursökning i början av 2017, har det inte tillkommit några nya studier när det gäller skleroserande behandling.

En annan aspekt är att forskningen endast bedrivits i Sverige och författarna är med i flera av studierna. Detta kan betyda att sklerosering vid tendinopati är en isolerat svensk behandlingsmetod. De svenska studierna visar generellt positiva resultat när det gäller reduktion av smärta mätt med VAS och patientnöjdhet, men bara en av studierna har jämfört mot placebo [31]. De övriga två inkluderade studierna i Moraths översikt jämförde kirurgi [30] mot injektion och den andra jämförde två doser av polidocanol [24]. Även den excentriska träningen har undersökts av samma forskargrupp Alfredson et al i Sverige. Teorin bakom denna metod är att man via träning kan få en kollabering av de nybildade kärlden genom att belastningen orsakar en stas som täpper till de nya kärlden. På så vis kan en smärtlindring uppnås på grund av att även nervi vasorum försvinner d.v.s. det rör sig om samma teori som för skleroseringen [8,9]. Förklaringsmodellen att smärta vid tendinopati skulle vara orsakad av kärllinväxt har dock inte riktigt kunnat verifieras och har ifrågasatts av bl.a. De Marchi et al. [14]. Teorin bakom varför en skleroserande behandling har effekt måste möjligen omprövas.

I en kvalitetsrapport från Region Örebro där man undersökt utfallet av skleroterapi mellan åren 2007-2015 (*opublicerade data*) påtalar man att det inte finns några riktlinjer vare sig för dos eller mängd, men att man i Örebro kommit fram till att använda 10 mg/ml och att man injicerar en så stor mängd att man fyller ut utrymmet ventralt om senan. Det är viktigt att i sammanhanget lyfta fram att denna behandling inte är primärbehandling utan skall användas i de fall när den konservativa behandlingen inte ger önskad effekt. Enligt kvalitetsrapporten från Örebro har de flesta haft besvär mer än ett år och provat annan behandling.

De studier i den systematiska översikten av Morath et al.[34] som handlar om proloterapi, som inte ingår i denna översikt, är inte genomförda i Sverige utan publicerade från Nya Zeeland [22, 23], Canada [20,21] och Australien [19]. Betyder detta att man i andra länder använder annan behandlingsstrategi vid samma diagnos, men med någon annan förklaringsmodell? Den frågan låg utanför denna översikts utrymme, men är väl så intressant. I översikten sökte man även efter eventuella vårdskador i samband med behandlingen och fann en fallstudie kring en patient som fått en oönskad reaktion efter behandling [28]. Vi kunde i vår sökning hitta ytterligare en fallstudie från 2017 där patienten fick en ruptur av akillessenan efter behandling med Aethoxysklerol [35]. I den av Region Örebro län genomförda sammanställningen rapporterades inte några allvarliga biverkningar.

Inga pågående studier påträffades i Clinical trials.com eller andra databaser, dvs kunskapsläget kommer rimligen inte att ändra sig inom en snar framtid.

En svaghet i denna rapport är att vi valde att begränsa oss till att söka bara 10 år tillbaka i tiden och vi kan på så sätt ha missat några studier. Å andra sidan framkom det inte i översikten av Morath något som skulle tyda på detta. Efter diskussion med etiker framkommer att med tanke på det svaga evidensläget är denna behandling tveksam ur etisk synpunkt.

Sammanfattande slutsats

Endast två RCT jämförde skleroterapi med aktiv substans med placebo. Den första studien rapporterade en effekt, (kliniskt signifikant) den senare gjorde det inte. Eftersom studierna har motstridiga resultat blir det vetenskapliga underlaget för denna behandling otillräckligt. Ytterligare studier behövs och särskild hänsyn bör tas till patienters ingångssmärta. Är denna måttlig förefaller det än mindre troligt att behandling med skleroterapi har effekt.

Referenser

1. Maffulli N, Khan KM, Puddu G. Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology. *Arthroscopy* 1998;14(8):840-3.
2. de Jonge S, van den Berg C, de Vos RJ, van der Heide HJL, Weir A, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA, Tol JL. Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. *Br J Sports Med* 2011;45(13):1026-8.
3. Lui PPY. Tendinopathy in diabetes mellitus patients-Epidemiology, pathogenesis, and management. *Scand J Med Sci Sports* 2017;27(8):776-87.
4. Astrom M, Rausing A. Chronic Achilles tendinopathy. A survey of surgical and histopathologic findings. *Clin Orthop Relat Res* 1995(316):151-64.
5. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med* 1999;27(6):393-408.
6. Rufai A, Ralphs JR, Benjamin M. Structure and histopathology of the insertional region of the human Achilles tendon. *J Orthop Res* 1995;13(4):585-93.
7. Cook JL, Khan KM, Purdam C. Achilles tendinopathy. *Man Ther* 2002;7(3):121-30.
8. Fahlstrom M, Jonsson P, Lorentzon R, Alfredson H. Chronic Achilles tendon pain treated with eccentric calf-muscle training. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2003;11(5):327-33.
9. Ohberg L, Alfredson H. Effects on neovascularisation behind the good results with eccentric training in chronic mid-portion Achilles tendinosis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12(5):465-70.
10. Kingma JJ, de Knikker R, Wittink HM, Takken T. Eccentric overload training in patients with chronic Achilles tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med* 2007;41(6):e3.
11. Sussmilch-Leitch SP, Collins NJ, Bialocerkowski AE, Warden SJ, Crossley KM. Physical therapies for Achilles tendinopathy: systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res* 2012;5(1):15.
12. Maffulli N, Papalia R, D'Adamio S, Diaz Balzani L, Denaro V. Pharmacological interventions for the treatment of Achilles tendinopathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Br Med Bull* 2015;113(1):101-15.
13. Ohberg L, Alfredson H. Ultrasound guided sclerosis of neovessels in painful chronic Achilles tendinosis: pilot study of a new treatment. *Br J Sports Med* 2002;36(3):173-5; discussion 6-7.
14. De Marchi A, Pozza S, Cenna E, Cavallo F, Gays G, Simbula L, De Petro P, Massè A, Massazza G. In Achilles tendinopathy, the neovascularization, detected by contrast-enhanced ultrasound (CEUS), is abundant but not related to symptoms. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26(7):2051-8.
15. Hauser RA, Lackner JB, Steilen-Matias D, Harris DK. A Systematic Review of Dextrose Prolotherapy for Chronic Musculoskeletal Pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2016;9:139-59.
16. Alfredson H, Cook J. A treatment algorithm for managing Achilles tendinopathy: new treatment options. *Br J Sports Med* 2007;41(4):211-6.

17. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier [homepage on the Internet]. Stockholm: SBU; 2019 [cited 2019 October 8]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
18. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt AMSTAR [homepage on the Internet]. Stockholm: SBU; 2019 [cited 2019 October 8]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_systematiska_oversikter.pdf.
19. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA. Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *Br J Sports Med* 2011;45(5):421-8.
20. Ryan M, Wong A, Taunton J. Favorable outcomes after sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose for chronic insertional and midportion achilles tendinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(4):1047-53.
21. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(4):W215-20.
22. Lyftogt J. Subcutaneous prolotherapy for Achilles tendinopathy: the best solution. *Australas Musculoskelet Med*. 2007;12:107-9.
23. Lyftogt J. Prolotherapy and Achilles tendinopathy: a prospective pilot study of an old treatment. *Australas Musculoskelet Med*. 2005;10:16-9.
24. Willberg L, Sunding K, Ohberg L, Forssblad M, Fahlström M, Alfredson H. Sclerosing injections to treat midportion Achilles tendinosis: a randomised controlled study evaluating two different concentrations of Polidocanol. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16(9):859-64.
25. van Sterkenburg MN, de Jonge MC, Sierevelt IN, van Dijk CN. Less promising results with sclerosing ethoxysclerol injections for midportion achilles tendinopathy: a retrospective study. *Am J Sports Med* 2010;38(11):2226-32.
26. Ohberg L, Alfredson H. Sclerosing therapy in chronic Achilles tendon insertional pain-results of a pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2003;11(5):339-43.
27. Lind B, Ohberg L, Alfredson H. Sclerosing polidocanol injections in mid-portion Achilles tendinosis: remaining good clinical results and decreased tendon thickness at 2-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14(12):1327-32.
28. Humphries D. Embolia cutis medicamentosa after polidocanol injection of neovessels in Achilles tendinosis. *Grand Rounds* 2013;13:12-6.
29. Clementson M, Loren I, Dahlberg L, Astrom M. Sclerosing injections in midportion Achilles tendinopathy: a retrospective study of 25 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16(9):887-90.
30. Alfredson H, Ohberg L, Zeisig E, Lorentzon R. Treatment of midportion Achilles tendinosis: similar clinical results with US and CD-guided surgery outside the tendon and sclerosing polidocanol injections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(12):1504-9.

31. Alfredson H, Ohberg L. Sclerosing injections to areas of neo-vascularisation reduce pain in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomised controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13(4):338-44.
32. Ebbesen BH, Molgaard CM, Olesen JL, Gregersen HE, Simonsen O. No beneficial effect of Polidocanol treatment in Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26(7):2038-44.
33. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 2000;88(3):287-94.
34. Morath O, Kubosch EJ, Taeymans J, Zwingmann J, Konstantinidis L, Sudkamp NP, Hirschmuller A. The effect of sclerotherapy and prolotherapy on chronic painful Achilles tendinopathy-a systematic review including meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28(1):4-15.
35. Fenelon C, Galbraith JG, Hession P, D'Souza LG. Complete tendon Achilles rupture following injection of Aethoxysklerol (polidocanol) for the treatment of chronic Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Surg* 2017;23(4):e7-e8.
36. Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful achilles tendinosis: a randomised trial. *SportEX Medicine* 2011(48):6.
37. Alfredson H. Ultrasound and Doppler-guided mini-surgery to treat midportion Achilles tendinosis: results of a large material and a randomised study comparing two scraping techniques. *Br J Sports Med* 2011;45(5):407-10.
38. Baumbach SE, Braunstein M, Mack MG, Massen F, Bocker W, Polzer S, Polzer H. [Insertional Achilles tendinopathy : Differentiated diagnostics and therapy]. *Unfallchirurg* 2017;120(12):1044-53.
39. Burke CJ, Adler RS. Ultrasound-guided percutaneous tendon treatments. *American Journal of Roentgenology* 2016;207(3):495-506.
40. Campbell RSD, Dunn AJ. Radiological interventions for soft tissue injuries in sport. *Br J Radiol* 2012;85(1016):1186-93.
41. Cassel M, Stoll J, Carlsohn A, Otto C, Mayer F. Achilles tendinopathy. Current concepts in diagnostic and conservative treatment. *Internist Prax* 2014;54(1):75-86.
42. Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: Noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int* 2009;30(11):1132-42.
43. Covey CJ, Sineath MH, Penta JF, Leggit JC. Prolotherapy: Can it help your patient? *J Fam Pract* 2015;64(12):763-8.
44. Davidson J, Jayaraman S. Guided interventions in musculoskeletal ultrasound: What's the evidence? *Clin Radiol* 2011;66(2):140-52.
45. Distel LM, Best TM. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. *Pm r* 2011;3(6 Suppl 1):S78-81.
46. Fullerton BD, Reeves KD. Ultrasonography in regenerative injection (prolotherapy) using dextrose, platelet-rich plasma, and other injectants. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010;21(3):585-605.

47. Gross CE, Hsu AR, Chahal J, Holmes GB, Jr. Injectable treatments for noninsertional achilles tendinosis: a systematic review. *Foot Ankle Int* 2013;34(5):619-28.
48. Hoksrud AF, Bahr R. Injectable agents derived from or targeting vascularity: Has clinical acceptance in managing tendon disorders superseded scientific evidence? *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions* 2011;11(2):174-84.
49. Jani JB, Malanga G. Ultrasound-guided ventral hydrorelease of achilles tendon for achilles tendinopathy (smiley face technique): A case report. *PM and R* 2012;4(10):S254.
50. Kearney RS, Parsons N, Metcalfe D, Costa ML. Injection therapies for Achilles tendinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):Cd010960.
51. Knobloch K. Does the dosage matter in sclerosing polidocanol injections in Achilles tendinopathy? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17(1):111-2; author reply 3-4.
52. Knobloch K, Hufner T. [Conservative treatment of Achilles tendinopathy]. *Unfallchirurg* 2010;113(9):705-11.
53. Lake JE, Ishikawa SN. Conservative treatment of Achilles tendinopathy: emerging techniques. *Foot Ankle Clin* 2009;14(4):663-74.
54. Lopez RGL, Jung HG. Achilles tendinosis: Treatment options. *CiOS Clinics in Orthopedic Surgery* 2015;7(1):1-7.
55. Maffulli N, Saxena A, Wagner E, Torre G. Achilles insertional tendinopathy: State of the art. *Journal of ISAKOS* 2019;4(1):48-57.
56. Magnussen RA, Dunn WR, Thomson AB. Nonoperative treatment of midportion achilles tendinopathy: A systematic review. *Clin J Sport Med* 2009;19(1):54-64.
57. Orchard JW, Saw R, Masci L. The Use of Ultrasound-Guided Injections for Tendinopathies. *Current Radiology Reports* 2018;6(10).
58. Ryan M, Wong A, Taunton J. Sonographically guided injections of dextrose to treat tendinosis at the insertion and mid-portion of the achilles tendon. *European Journal of Pain* 2009;13:S250.
59. Skjong CC, Meininger AK, Ho SSW. Tendinopathy Treatment: Where is the Evidence? *Clin Sports Med* 2012;31(2):329-50.
60. van Sterkenburg MN, van Dijk CN. Injection treatment for chronic midportion Achilles tendinopathy: do we need that many alternatives? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(4):513-5.
61. Wijesekera NT, Chew NS, Lee JC, Mitchell AW, Calder JD, Healy JC. Ultrasound-guided treatments for chronic Achilles tendinopathy: An update and current status. *Skeletal Radiol* 2010;39(5):425-34.
62. Management of chronic Achilles tendinopathy. *Drug Ther Bull* 2012;50(8):93-6.

Appendix 1 Search strategies

Pubmed 190820

Söktermer		Antal träffar
Patienter med hälseneinflammation		
1.	(achilles tendon[MeSH Terms]) OR (achilles tendinopathy[Title/Abstract] OR achilles tendinosis[Title/Abstract] OR achilles tendon[Title/Abstract])	10,292
Behandling med injektioner		
2.	(("Prolotherapy"[Mesh] OR "Polidocanol"[Mesh])) OR (prolotherapy[Title/Abstract] OR proliferation therapy[Title/Abstract] OR lauromacrogol[Title/Abstract] OR aethoxysklerol[Title/Abstract] OR polidocanol[Title/Abstract] OR dextrose[Title/Abstract])	13,411
3.	1 AND 2	48
Limits: engelska, tyska, humans, 2009-		
		21

Cochrane 190820

Söktermer		Antal träffar
Patienter med hälseneinflammation		
1.	MeSH descriptor: [Achilles Tendon] OR (achilles tendinopathy OR achilles tendinosis OR achilles tendon):ti,ab,kw	883
Behandling med injektioner		
2.	MeSH descriptor: [Prolotherapy] OR MeSH descriptor: [Polidocanol] OR (prolotherapy OR proliferation therapy OR lauromacrogol OR aethoxysklerol OR polidocanol OR dextrose):ti,ab,kw	5878
3.	1 AND 2	23
Limits: 2009-		
4.		16
5.	Efter dubblettkontroll	6

Embase 190820

Söktermer		Antal träffar
Patienter med hälseneinflammation		
1.	'achilles tendon'/exp OR 'achilles tendinitis'/exp OR 'achilles tendinopathy':ti,ab,kw OR 'achilles tendinosis':ti,ab,kw OR 'achilles tendon':ti,ab,kw	13,866
Behandling med injektioner		
2.	'prolotherapy'/exp OR 'polidocanol'/exp OR 'prolotherapy':ti,ab,kw OR 'proliferation therapy':ti,ab,kw OR lauromacrogol:ti,ab,kw OR aethoxysklerol:ti,ab,kw OR polidocanol:ti,ab,kw OR dextrose:ti,ab,kw	18,290
3.	1 AND 2	112
Limits: 2009-, engelska, tyska, humans		
4.		69
5.	Efter dubblettkontroll	44

Cinahl 190820

Söktermer		Antal träffar
Patienter med hälseneinflammation		
1.	(MH "Achilles Tendinopathy") OR (MH "Achilles Tendon") OR TI (achilles tendinopathy OR achilles tendinosis OR achilles tendon) OR AB (achilles tendinopathy OR achilles tendinosis OR achilles tendon)	3,940
Behandling med injektioner		
2.	(MH "Prolotherapy") OR TI (prolotherapy OR proliferation therapy OR lauromacrogol OR aethoxysklerol OR polidocanol OR dextrose) OR AB (prolotherapy OR proliferation therapy OR lauromacrogol OR aethoxysklerol OR polidocanol OR dextrose)	5,615
3.	1 AND 2	35
Limits: 2009-, engelska, tyska		
4.		24
5.	Efter dubblettkontroll	9

Appendix 2 Excluded articles

Author	Reason for exclusion	Author	Reason for exclusion
[36]	Congress abstract	Yelland MJ [19]	Wrong focus
Alfredson H [37]	Wrong fokus	No author listed [62]	Report
Baumbach SF [38]	Wrong fokus	Fenelon C [35]	Wrong focus
Burke CJ [39]	Narrative review	Humphries D [28]	Wrong focus
Campbell RSD [40]	Narrative review		
Cassel M [41]	Narrative r		
Courville XF [42]	Narrative r		
Covey CJ [43]	Narrative review		
Davidson J [44]	Review wrong focus		
Distel LM [45]	Narrative review		
Fullerton BD [46]	Wrong focus		
Gross CE [47]	Systematic review before 2017		
Hoksrud AF [48]	Narrative review		
Jani JB [49]	Wrong focus		
Kearney RS [50]	Systematic review before 2017		
Knobloch K [51]	Commentary		
Knobloch K [52]	Narrative review		
Lake JE [53]	Narrative review		
Lopez RGL [54]	Narrative review		
Maffulli N [12]	Narrative review		
Maffulli N [55]	Wrong focus		
Magnussen RA [56]	Sytematic review before 2017		
Orchard JW [57]	Narrative review		
Ryan M [58]	Congress abstract		
Ryan M [20]	Wrong focus		
Skjong CC [59]	Narrative review		
van Sterkenburg MN [25]	Wrong design		
van Sterkenburg MN [60]	Commentary		
Wijsekera NT [61]	Update before 2017		
Willberg L [24]	Wrong focus		

