

Behandling och rehabilitering vid fibromyalgi

En systematisk översikt och utvärdering av effekter på hälsa

Publicerad på SBU:s webbplats 2021-12-15.



Behandling och rehabilitering vid fibromyalgi

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	2
1. Inledning.....	8
2. Bakgrund	9
3. Metod.....	19
4. Resultat – urval av studier	26
5. Övergripande beskrivning av resultaten	27
6. Läkemedlet duloxetin	33
7. Läkemedlet pregabalin.....	50
8. Kognitiv beteendeterapi.....	77
9. Acceptance and Commitment Therapy	104
10. Mindfulness Based Stress Reduction.....	115
11. Guidad fysisk aktivitet.....	128
12. Akupunktur.....	153
13. Psykoedukativa insatser.....	167
14. Behandlingar som undersökts i enbart en studie	179
15. Diskussion	181
16. Överväganden för forskning.....	188
17. Medverkande	191
18. Referenser.....	195
19. Bilagor	204

Sammanfattning

Bakgrund och syfte

Regeringen gav hösten 2019 SBU i uppdrag att utvärdera metoder för behandling och rehabilitering av personer med fibromyalgi. Fibromyalgi kännetecknas av långvarig och utbredd smärta och ömhet. Symtom som sömnstörningar och trötthet är vanliga liksom samsjuklighet i depression och/eller ångest. Tillståndet medför ofta sänkt livskvalitet och en försämrad funktion i vardagen.

I den här rapporten har vi valt att utvärdera behandlingar som erbjuds för att åstadkomma en varaktig förbättring på hälsa. Undantaget är multimodala insatser för rehabilitering som tas upp i rapporten om multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta, där fibromyalgi ingår som ett av flera långvariga smärttillstånd (www.sbu.se/341). För att undersöka varaktig förbättring har vi ställt kravet att effekterna av en behandling ska ha mätts minst 3 månader efter det att den inleddes, och för behandlingar som ges under en begränsad tid dessutom att effekten ska ha mätts en tid efter det att behandlingen avslutades.

Vårt syfte har varit att ge en aktuell bild av kunskapsläget om behandlingsinsatser som används för att uppnå varaktig förbättring för hälsoutfall som livskvalitet, fysisk, psykisk och social funktion och smärta hos personer med fibromyalgi. Hälsoekonomiska aspekter på rehabilitering tas upp i rapporten om multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta (www.sbu.se/341).

Slutsatser

- Utvärderingen visar att det saknas tillräckligt många välgjorda studier med långtidsuppföljning för att bedöma effekterna av sådana behandlingar som används för att åstadkomma en varaktig förbättring vid fibromyalgi. Det gäller även behandlingar för vilka vi har kunnat identifiera studier, som några psykologiska behandlingar, utbildningsinsatser (psykoedukativa insatser), fysisk aktivitet och akupunktur. Detta betyder att vi inte säkert kan avgöra om, eller hur, effektiva de är.
- För två läkemedel, *duloxetin* och *pregabalin*, visar resultaten att behandlade patienter själva skattar sig som förbättrade efter 3 månaders behandling (resultaten har för båda läkemedel *låg tillförlitlighet*). Vidare att *duloxetin* kan minska smärtpåverkan, depression

och fatigue (resultaten har *låg tillförlitlighet*) och att *pregabalin* kan minska fibromyalgisymtom och smärtintensitet samt förbättra sömnkvalitet (resultaten har *låg tillförlitlighet*) efter samma behandlingstid.

Kommentar

Det är inte helt klart i vilken utsträckning deltagarna i studierna överensstämmer med alla personer med fibromyalgi idag. Studiernas deltagare har vanligen rekryterats utifrån att de haft fibromyalgi i enlighet med de diagnoskriterier som ställdes upp av American College of Rheumatology (ACR) år 1990. De kriterierna har därefter omarbetats. Skillnader mellan de äldre och nyare ACR-kriterierna kan påverka vem som får diagnosen fibromyalgi. I kliniken kan tillståndet dessutom vara mer komplicerat, som vid till exempel uttalad samsjuklighet. Det medför att behovet av behandling – och därmed också effekterna av olika behandlingar – kan skilja sig mellan delgrupper av personer med olika förutsättningar. För att undersöka det behövs studier som undersöker behandlingseffekterna i sådana delgrupper av fibromyalgipatienter.

Metod

För att ta med en studie i översikten har vi krävt att den ska ha undersökt effekterna av en behandling i en kontrollerad studie med eller utan randomisering. Studier där vi bedömt risken för att resultaten kan vara missvisande som hög har inte tagits med i analyserna.

Översikterna är utförda i enlighet med SBU:s metod (www.sbu.se/se/metod).

Resultat

Det är 34 studier som ingår i analyserna efter relevansgallring och bedömning av risk för missvisande resultat. De har undersökt ett antal olika former av behandling vid fibromyalgi:

- Läkemedelsbehandlingar: 6 studier
- Psykologiska behandlingar: 15 studier
- Fysisk aktivitet och andra behandlingar som vanligtvis erbjuds av fysioterapeut: 9 studier
- Psykoedukativa insatser: 4 studier

Enbart behandlingar som undersökts i fler än en studie ingår i analyserna. Vi har identifierat behandlingar för vilka vi kunnat inkludera endast en studie. Sådana behandlingar har lämnats

utanför analys, men vi redovisar studierna för kännedom. Studier som undersökt multimodala och interdisciplinära insatser redovisas i rapporten om sådana behandlingar (www.sbu.se/341).

Läkemedelsbehandlingar

Vi har utvärderat effekterna av två läkemedel: *duloxetine* och *pregabalin*. Båda läkemedel har undersökt i tre studier vardera.

Tabell S1. Läkemedel jämfört med placebo. Effekten under pågående behandling.

Utfall		Duloxetine		Pregabalin	
		3 månader efter behandlingens inledning		3 månader efter behandlingens inledning	
<i>Fibromyalgisymtom</i>	FIQ	↑	⊖	↑	⊖⊖
<i>Livskvalitet</i>	Psykisk livskvalitet	↑	⊖⊖	↔	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖	↔	⊖
	Global förändring	↑	⊖	↑	⊖⊖
<i>Kroppsfunktioner</i>					
Smärta	Smärtintensitet	↔	⊖	↑	⊖⊖
	Smärtpåverkan	↑	⊖⊖		
Psykiska funktioner	Depression	↑	⊖⊖	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖	↑	⊖
	Sömnkvalitet			↑	⊖⊖
	Fatigue	↑	⊖	↔	⊖
Psykiska och fysiska funktioner	Kognitiv och fysisk funktion	↔	⊖		

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med placebo; ↓ = försämring jämfört med placebo; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Psykologisk behandling

Vi har utvärderat effekterna av *kognitiv beteendeterapi (KBT)*, *Acceptance and Commitment Therapy (ACT)* och *Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR)*. KBT har undersökts i 8, ACT i 2 och MBSR 5 studier.

Tabell S2. Psykologisk behandling jämfört med sedvanlig vård eller väntelista. Effekten en tid efter avslutad behandling

Utfall		KBT		ACT		MBSR	
		3–6 månader efter avslutad behandling		3 månader efter avslutad behandling		2–10 månader efter avslutad behandling	
Fibromyalgisymtom	FIQ	↔	⊖	↑	⊖	↑	⊖
Livskvalitet	Livskvalitetgenerell			↔	⊖	↓	⊖
	Psykisk livskvalitet	↔	⊖				
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖				
<i>Kroppsfunktioner</i>							
Smärta	Smärtintensitet	↔	⊖	↔	⊖	↔	⊖
	Smärtpåverkan					↔	⊖
Psykisk funktion	Depression	↔	⊖	↑	⊖	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖			↔	⊖
	Stress och distress					↑	⊖
	Katastrofering	↔	⊖	↔	⊖	↑	⊖
	Sömn	↑	⊖	↔	⊖	↔	⊖
<i>Aktiviteter och Funktionsbegränsningar</i>							
	Fysiska					↔	⊖
	Kognitiva					↑	⊖
<i>Personfaktorer</i>	Self efficacy	↑	⊖				
	Coping	↓	⊖				
	Acceptans	↑	⊖	↑	⊖		

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Behandlingar som vanligtvis erbjuds av fysioterapeut

Vi har utvärderat effekterna av *guidad (behandlarledd) fysisk aktivitet*. Nio studier ingår i underlaget.

Tabell S3. Guidad fysisk aktivitet jämfört med mindre aktiva insatser för fysisk aktivitet, med sedvanlig vård eller med väntelista, respektive akupunktur jämfört med sham-behandling. Effekten en tid efter avslutad behandling.

Utfall		Guidad fysisk aktivitet		Akupunktur	
		3–12 månader efter avslutad behandling		3–24 månader efter avslutad behandling	
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖	↑	⊖
Livskvalitet	Psykisk livskvalitet			↔	⊖
	Fysisk livskvalitet			↔	⊖

<i>Kroppsfunktioner</i>			
Smärta	Smärtintensitet	↔ ⊖	↔ ⊖
Psykisk funktion	Depression	↔ ⊖	↓ ⊖
	Ångest	↔ ⊖	
	Stress/distress	↔ ⊖	
	Sömn		↔ ⊖
	Fatigue	↔ ⊖	↔ ⊖
<i>Aktiviteter och</i>			
Funktionsbegränsningar	Aktiviteter i dagligt	↔ ⊖	
<i>Personfaktorer</i>	Acceptans	↔ ⊖	

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med kontrollalternativet; ↓ = försämring jämfört med kontrollalternativet; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Psykoedukativa insatser

Vi har utvärderat effekterna av *multimodal psykoedukation* (psykoedukativa insatser i vilka med föreläsare/behandlare från flera kliniska professioner ingår). Fyra studier ingår i underlaget.

Tabell S4. Psykoedukation jämfört med sedvanlig vård. Effekten en tid efter avslutad behandling.

Utfall		Psykoedukation	
6–12 månader efter avslutad behandling			
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖
Kroppsfunktioner			
Smärta	Smärtintensitet	↑	⊖
	Smärtpåverkan	↑	⊖
Psykisk funktion	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Stress/distress	↔	⊖
	Katastrofering	↑	⊖
Aktiviteter och delaktighet			
	Fysisk funktionsbegränsning	↑	⊖

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Andra behandlingar

Enstaka studier (sammanlagt 19 studier) har undersökt olika läkemedelsbehandlingar (*mirtazapin, gabapentin och pregabalin i kombination med amitriptylin, venlafaxin eller paroxetin*), psykologiska behandlingar (*KBT inriktad på insomni och emotional written exposure*), psykoeduktiva insatser, insatser för fysisk aktivitet, manuell behandling (*myofascial releasebehandling*) och central nervstimulering (*rTMS*). De behandlingarna ingår inte i någon sammanvägning.

Faktaruta S1. Bedömning av resultatens tillförlitlighet i enlighet med GRADE-modellen

SBU använder den internationellt utarbetade GRADE-modellen för att bedöma de sammanvägda resultaten från analyser av kvantitativa data (www.gradeworkinggroup.org).

Bedömningen av tillförlitligheten innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- Hur stor risken är för systematiska fel i de studier som vägts samman (engelska: *bias*, snedvridning)
- Hur mycket studierna motsäger varandra (engelska: *inconsistency*, bristande samstämmighet)
- I vilken grad de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (engelska: *indirectness*, bristande överförbarhet)
- Hur stor är den statistiska osäkerheten (engelska: *imprecision*, bristande precision)
- Hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: *publication bias*).

Hänsyn tas också till storleken på resultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har **hög tillförlitlighet** (bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **måttlig tillförlitlighet** (bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **låg tillförlitlighet** (bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **mycket låg tillförlitlighet** (det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

1. Inledning

Regeringen gav hösten 2019 SBU i uppdrag att utvärdera metoder för behandling och rehabilitering av personer med fibromyalgi. Fibromyalgi kännetecknas av långvarig och utbredd smärta och ömhet. Symtom som sömnstörningar och trötthet är vanliga liksom samsjuklighet i depression och/eller ångest. Tillståndet medför ofta sänkt livskvalitet och en försämrad funktion i vardagen. Personer med fibromyalgi kan både behöva insatser som syftar till att minska symtom för stunden och sådana som förväntas leda till en långvarig förbättring. I den här rapporten har vi valt att avgränsa oss till behandlingar som erbjuds för rehabilitering och som syftar till att åstadkomma en långvarig förbättring.

SBU publicerade redan år 2010 en rapport om rehabilitering vid långvarig smärta och i den ingick rehabilitering av personer med fibromyalgi. Några av de behandlingar som togs upp där ingår även i den här rapporten, som fysisk aktivitet, akupunktur och psykologisk behandling. Jämfört med SBU-rapporten från år 2010 har vi vidgat ramen för de behandlingar vi tar upp, och ställt något lägre krav på uppföljningslängd. Vi har avgränsat oss till att enbart ta med studier som publicerats från år 2000 och därefter.

Komplexa interventioner

Multimodala och multiprofessionella behandlingar omfattas av rapporten om *Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta* (www.sbu.se/341) som publicerats samtidigt med denna rapport.

1.1 Syfte

Vårt syfte har varit att ge en aktuell bild av kunskapsläget om hälsoeffekter av behandlings- och rehabiliteringsinsatser som används för att uppnå långvarig förbättring hos personer med fibromyalgi.

2. Bakgrund

Mellan 1 och 2 procent av befolkning beräknas ha fibromyalgi. Sjukdomen uppträder ofta i medelåldern och majoriteten av de drabbade är kvinnor [4, 5]. Tillståndet kännetecknas av långvarig (mer än 3 månader) utbredd smärta och ömhet från muskler och ibland även leder. Smärtan kan variera i intensitet och omfattning och typiskt är att den kan migrera, det vill säga flytta mellan olika kroppsdelar [5, 6]. Det är vanligt att personer med fibromyalgi även besvärar av sömnsvårigheter, morgonstelhet, trötthet och depressiva symtom [5-7]. Tillståndet försämrar ofta fysisk, psykisk och social funktion. Därmed försämrar individens livskvalitet, inte bara på grund av smärtan i sig utan även på grund av den utmattning som följer av sjukdomen [8]. Tillståndet kan ha stora konsekvenser på arbetsförmåga, med förhöjd sjukfrånvaro som följd [8, 9].

Benämningen fibromyalgi är relativt ny. Sedan tidigt 1900-tal har namnet *fibrosit* använts för att beskriva tillstånd med långvarig muskelsmärta och *tender points*, eller ömhet vid tryck på ett antal specificerade punkter på kroppen [10]. Först år 1990 publicerade American College of Rheumatology (ACR) en ny definition av tillståndet under benämningen fibromyalgi – en term som föreslagits 1976 [10]. Med de nya kriterierna ville man skapa en klinisk diagnos för smärttillstånd som tidigare ofta mötts med misstro och som uppfattats som stigmatiserande [11].

2.1 Riskfaktorer och etiologi

Troligen spelar både ärftliga faktorer och tidigare fysisk eller psykisk belastning roll för sjukdomsutveckling i fibromyalgi, och både kroppsliga skador och psykologiska trauman verkar öka sårbarheten [7, 8]. En nyligen publicerad översikt anger att kvinnligt kön, tidigare sömnrubbingar, huvudvärk och andra smärttillstånd samt depression och en negativ uppfattning om den egna hälsan kan kopplas till utveckling av fibromyalgi senare i livet [12]. Författarna till översikten menar att de angivna riskfaktorerna troligen pekar mot flera möjliga utvecklingsvägar [12]. Det är värt att notera att flera faktorer också förekommer som samtidiga symtom vid fibromyalgi.

En hög andel av de personer som drabbas av fibromyalgi har levt med smärta sedan tidigare [5]. Men ofta tar det många år innan ett från början begränsat smärttillstånd, som ryggvärk, artros eller ledsmärta, övergår i ett mer generaliserat smärttillstånd som fibromyalgi.

Processen orsakas troligen av en ökad känslighet i det centrala nervssystemet kombinerat med en försämrad smärtreglering som tillsammans leder till en ökad smärtekänslighet [7, 8]. Fenomenet kallas *sensitisering*. När smärtan inte längre kan kopplas till vävnads- eller nervskada, kallas den *nociplastisk* (Faktaruta 2.1).

Fullt utvecklad fibromyalgi betraktas vanligtvis som en systemsjukdom med verkningar i hela kroppen.

Faktaruta 2.1. Klassifikationer av olika fysiologiska smärtmekanismer

- **Neuropatisk smärta** eller *nervsmärta* kan uppstå efter sjukdomar och skador i det somatosensoriska nervsystemet och breder ut sig inom ett neuroanatomiskt innervationsområde [1].
- **Nociceptiv smärta** uppstår när smärtreceptorer (nociceptorer) i kroppsvävnaden aktiveras, vilket de gör när vävnaden skadas eller ibland redan vid hot om skada [2]. Nociceptorer finns i de flesta kroppsvävnader, i hud, rörelseorgan och i inre organ.
- **Nociplastisk smärta** är ett nyligen inför begrepp för smärta som uppstår på grund av förändrad smärtekänslighet. Nociplastisk smärta är smärta som kan uppstå utan tecken på vare sig vävnadsskada eller skada/annan sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet [2]. Kliniskt kan nociplastisk smärta visa sig genom att den aktiveras lättare och att den breder ut sig över ett större kroppsområde.
- **Idiopatisk smärta** eller *smärta av okänd orsak* är ett begrepp för smärta som inte går att klassificera enligt ovanstående kategorier och för vilken det saknas en förklaringsmodell [3].

2.2 Utredning, diagnostik och prognos

Vanligtvis söker individen hjälp för sina symtom i primärvården där den inledande utredningen utförs och diagnosen ställs. Problemen kan då ha funnits sedan lång tid tillbaka, inte sällan i flera år, då den sökande avvaktat med att söka vård. Många kommer till hälso- och sjukvården först när problemen med smärta och trötthet blivit alltför påtagliga för att de ska klara av att hantera dem själv. Om läkare eller annan vårdpersonal har svårt att tolka besvären, och eventuella provsvar inte visar på något onormalt, finns en risk för att patienten lämnas med beskedet att det saknas en medicinsk grund för problemen. Utöver en upplevelse av att inte bli trodd, kan ett sådant besked också medföra att personen lämnas utan stöd att hantera symtomen. Läkare kan å sin sida ibland vara försiktiga med att ställa diagnosen fibromyalgi, eftersom den länge varit förenad med stigma [5]. Men en adekvat utredning och diagnostik är viktig för att personen med problem ska få tillgång till rätt hjälp.

Utredningen bör innehålla:

- en anamnes, det vill säga en kartläggning av personens symtom, symtomens karaktär, hur länge de varat och hur de påverkar livet i övrigt. Anamnesen är viktig för den fortsatta utredningen då den ger information om vilka symtom personen behöver hjälp med och eventuellt andra hälsoproblem.
- en kroppsundersökning med kontroll av rörelseförmåga, tecken på inflammation och smärta (som smärtans utbredning, intensitet och smärtekänslighet).
- laboratorieprover, som kan visa om symtomen beror på andra behandlingskrävande sjukdomar och tillstånd än fibromyalgi (det saknas prover som kan bekräfta fibromyalgi), som reumatism, järnbrist eller sköldkörtelproblem. I undantagsfall behövs även andra undersökningar med bilddiagnostik eller muskelbiopsier för att utesluta andra sjukdomsorsaker.

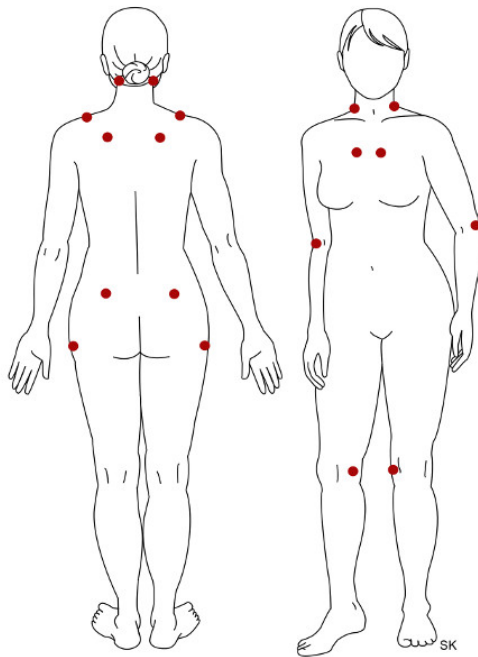
Först när utredningen är klar, och om man utesluter andra sjukdomar som en förklaring till symtomen kan diagnosen ställas. För diagnostik används främst de kriterier som American College of Rheumatology ställde upp år 1990 (ACR 1990) [10] (Faktaruta 2.2)¹.

¹ Det saknas en enhetlig och internationellt vedertagen definition för fibromyalgi. Ofta används de diagnoskriterier som fastställdes av American College of Rheumatology år 1990 (ACR 1990). ACR har därefter uppdaterat kriterierna år 2010/2011 och då tagit bort de tidigare kriterierna för ömma punkter samt ändrat definitionen av generaliserad smärta och kriterierna för annan samtidig sjukdom [13, 14], men har inte publicerats på organisationens webbsida [15].

Faktaruta 2.2. Kriterier för diagnostik av fibromyalgi enligt ACR-1990

För att ställa diagnosen fibromyalgi ska patienten ha:

1. utbredd smärta sedan minst 3 månader tillbaka. Med utbredd menas att smärtan förekommer i både höger och vänster kroppshalva kroppen, både över och under midjan och axiellt (i halsrygg, främre bröstrygg, bröstrygg eller ländrygg).
2. ömhet eller smärta vid tryck motsvarande 4 kg i 11 av 18 "tender points" (se bilden*).



*Bilden är ritad av Sonja Kosek och har tidigare publicerats i kapitlet om Fibromyalgi av Eva Kosek (sid 83–107) i boken Kosek E., Lampa J och Nisell R (Eds). Smärta och inflammation vid reumatiska sjukdomar och vanliga smärttillstånd i rörelseapparaten, Studentlitteratur 2014.

2.2.1 Specialistvård

Flertalet patienter kan utredas och behandlas i primärvården, men om insatt behandling inte hjälper och smärtan förvärras behöver personen remitteras till specialistvård för en mer noggrann smärtanalys och bedömning [5].

2.2.2 Prognos

En mindre grupp av de personer som fått diagnosen fibromyalgi blir bättre eller till och med symtomfria på sikt, men för majoriteten är det ett kroniskt tillstånd. Personliga tillgångar som en stödjande omgivning och förmåga att hantera motgångar (goda coping-strategier) bidrar till en bättre prognos [16]. En mer komplex symtombild med samsjuklighet i andra tillstånd leder

vanligtvis till en sämre prognos², och därför är det viktigt att även behandla andra tillstånd som förekommer samtidigt med fibromyalgi [18].

2.3 Konsekvenser av fibromyalgi

Fibromyalgi är förknippat med försämrad livskvalitet och med nedsatt funktion [19], [20], [21], [22]. Smärta, men även andra symtom som depression och ångest, kan bidra till lidande och till att livet begränsas [19]. Omgivande faktorer, som miljön hemma och på arbetet, och tillgången till socialt stöd, kan påverka i vilken utsträckning individen begränsas.

Utöver det personliga lidandet är fibromyalgi förknippat med konsekvenser på samhällsnivå [23], [24]. Som patienter kan personer med fibromyalgi ha vårdbehov som motsvarar det vid andra livslånga kroniska sjukdomar [25]. Särskilt personer med en mer komplicerad sjukdomsbild kan behöva omfattande insatser med smärtrehabilitering, och om de är långtidssjukskrivna även hjälp med rehabilitering för återgång i arbete [9]. Insatserna kan kräva tid, och det finns studier som visar att fibromyalgi kostar mer i form av vårdresurser och produktionsbortfall till följd av sjukskrivning än andra muskuloskeletal sjukdomar och kroniska tillstånd [24], [26].

2.4 En förklaringsmodell för långvariga smärttillstånd

Den biopsykosociala modellen är en teoretisk förklaringsmodell som integrerar biologiska, psykologiska och sociala aspekter i en systemorienterad syn på hälsa [27]. Den används kliniskt idag främst vid långvariga smärttillstånd där den utgör en viktig grund för hur en individ behöver utredas och vilka insatser som kan behövas för att komma åt och påverka smärttillståndet.

Den biopsykosociala modellen utvecklades av en amerikansk psykiater, George Engel, på 1980-talet som ett svar på ett dominerande biomedicinskt orienterat synsätt. Med modellen ville han stärka läkare till en syn på sjukdom som tar hänsyn till fler faktorer än de biologiska: patienten som individ, symtom och reaktioner, omgivning och även läkaren med den omgivande vårdmiljön. Engel menade att alla dessa faktorer påverkar och påverkas av

² Samsjuklighet är vanlig. Det beräknas till exempel att cirka 13–48 procent av alla med fibromyalgi har samtidig depression. Andra vanliga psykiatriska samsjuklighetstillstånd är ångestsyndrom och PTSD [17]. Det finns också samsjuklighet mellan fibromyalgi och olika reumatologiska tillstånd, kardiovaskulär sjukdom, diabetes och IBS [18].

varandra i ett system som tillsammans styr symtom och sjukdomsförlopp [27]. Det biopsykosociala perspektivet är etablerat inom bedömning, behandling och rehabilitering av patienter med fibromyalgi och andra långvariga smärttillstånd.

2.5 Behandling vid fibromyalgi

Det övergripande målet för behandlingen är i regel att höja individens livskvalitet [28] genom att lindra smärta och andra symtom och därmed förbättra fysisk och psykisk funktion [4, 5, 29]. För att nå dit är det viktigt att patienten själv tillåts att delta aktivt i arbetet med att lägga upp en behandlingsstrategi och att sätta upp realistiska mål för vad han eller hon vill uppnå med behandlingen [29].

2.5.1 Behandlingens innehåll

Den europeiska föreningen European League Against Rheumatism (EULAR) rekommenderar att personer som diagnosticerats med fibromyalgi i första hand erbjuds information och utbildning om tillståndet, samt fysioterapeutiska insatser med stöd för fysisk aktivitet och träning. Om de insatserna visar sig otillräckliga förespråkar EULAR en mer omfattande utredning som grund för ytterligare insatser baserade på den aktuella individens symtom och behov [28].

2.5.1.1 Läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling vid fibromyalgi syftar till att lindra plågsamma besvär och förbättra livskvaliteten [28]. Men nyttan av läkemedlet kan vara begränsad och effekten avta med tiden. Läkemedel skrivs därför sällan ut som enda behandling utan vanligtvis som en del av ett mer omfattande omhändertagande, och först efter en grundlig utredning av personens symtom och funktion. Smärta och smärtrelaterade psykologiska besvär som depression, ångest och sömnstörning är exempel på symtom som kan behöva behandlas tillfälligt [3, 28]. Det saknas läkemedel som specifikt utvecklats och godkänts för behandling smärta vid fibromyalgi. Substanser som påverkar nervsystemet och som används för behandling av till exempel

depression eller epilepsi [3, 28] kan därför bli aktuella. För psykologiska besvär som depression och ångest kan läkemedel som utvecklats för de tillstånden bli aktuella.

Faktaruta 2.5.1.1 Exempel på läkemedel som används vid fibromyalgi

För att lindra smärta*:

- *Duloxetine* – antidepressivt läkemedel som även kan påverka neuropatisk och nociplastisk smärta
- *Pregabalin* – antiepileptiskt läkemedel som även kan påverka neuropatisk och nociplastisk smärta
- *Tramadol* – analgetiskt (smärtlindrande) läkemedel*

För att lindra sömnstörningar:

- *Amitriptylin* – antidepressivt läkemedel som även påverkar sömn
- *Pregabalin* – antiepileptiskt läkemedel som även påverkar sömn

*Vid långvarigt bruk finns en risk för, som vid bruk av morfin och andra opioider, att utveckla en högre tolerans och ett beroende av läkemedlet. Eftersom behandlingen vid fibromyalgi kan bli långvarig brukar man därför vara försiktig med tramadol och helt undvika starkare opioider.

Källa: Läkemedelsverket [3]

2.5.1.2 Psykologisk behandling

Psykologiska modeller har haft stor betydelse för förståelsen av långvariga smärttillstånd och av fibromyalgi. Psykologisk behandling är också en viktig komponent i behandlingen av olika smärttillstånd [30].

De vanligaste förekommande behandlingarna har sin förankring i inlärnings-, social- och kognitionspsykologi, som kognitiv beteendeterapi (KBT) och Acceptance and Commitment Therapy (ACT). I KBT fokuserar behandlingen på individens tankar, beteende och känslor. Olika tekniker hjälper individen med att utveckla strategier för att förhålla sig till sina tankar på ett konstruktivt och realistiskt sätt, och för att förbättra funktion och kunna närma sig tidigare hotfulla situationer och aktiviteter [31]. Vid smärtrehabilitering läggs stor vikt vid inläring av strategier som minskar smärtans påverkan på funktion i vardagen [32]. ACT har utvecklats inom ramen för KBT och syftar till att öka psykologisk flexibilitet genom acceptans, mindfulness (medveten närvaro), värdearbete och en medvetenhet om språkets betydelse för känsloupplevelser. Om man i KBT arbetar med strategier för att hantera och

kontrollera tankar och känslor, fokuserar ACT istället på att medvetandegöra dem och att lära sig att bära dem [33]. I ACT, som anpassats för smärtbehandling, arbetar man med acceptans av smärtan och negativa tankar och känslor, som annars kan leda till ett undvikande beteende som begränsar och hindrar individen [34]. Ett annat känt exempel på en behandling som fokuserar på acceptans är mindfulnessbaserad terapi [35] som även den används vid smärta [36].

Utöver behandlingar med grund i KBT används också psykodynamiska terapier. I dem arbetar man att nå insikt om annars omedvetna processer för att förstå och bearbeta inre konflikter som annars kan vidmakthålla symtom. De studier som har undersökt psykodynamiska behandlingar för smärta är dock få [37].

2.5.1.3 Fysisk aktivitet

För den vuxna befolkningen i allmänhet rekommenderar Världshälsoorganisationen (WHO) pulshöjande fysisk aktivitet motsvarande minst 2½–3 timmar varje vecka eller minst 1¼–2½ timmar av intensiv fysisk aktivitet [38]. WHO betonar även att ytterligare hälsoeffekter kan uppnås om mängden fysisk aktivitet ökas ytterligare. Personer med fibromyalgi kan, på grund av sina symtom, ha svårt att aktivera sig fysiskt vilket inte sällan leder till försämrad fysisk funktion [39]. Utöver mindre ork riskerar minskad fysisk aktivitet bidra till samsjuklighet i andra tillstånd som depression eller annan psykisk ohälsa och en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom [40]. Av de anledningarna är fysisk aktivitet och fysisk träning etablerade insatser vid fibromyalgi. Det kan vara en utmaning för såväl behandlaren som för individen att hitta en optimal aktivitetsnivå. Behandlaren behöver god kunskap om kroppens smärtsystem, eftersom fysisk belastning kan leda till en försämring om aktivitetsnivån inte matchar patientens förmåga [41]. En annan utmaning är att hjälpa individen att lita på sina egna resurser för att klara av att hantera den smärta som kan uppstå under träningen, något som är nödvändigt för att åstadkomma en beteendeförändring så att individen kan vidmakthålla träningen på sikt. Vanligtvis rekommenderas individualiserad fysisk aktivitet i kombination med annan behandling [42], [43], [41]. Personer med milda och måttliga symtom kan ofta utöva aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet [39] som promenader, träningspass på cykel, bassängträning och träning med vikter. Träningen kan utföras hemma av individen själv, eller under ledning av en behandlare.

Intensiteten vid fysisk aktivitet och träning behöver ofta individanpassas med hänsyn till symtomen svårighetsgrad. En bättre förståelse för effekten av träning i olika mängd är av intresse, men är inte tillräckligt studerat [44], [45].

2.5.1.4 Multimodal rehabilitering

Multimodal rehabilitering³ bygger på den biospsykosociala modellen och har utvecklats för att stödja bättre funktion inte bara inom ett område utan inom alla de områden som kan vara påverkade av och påverkar smärttillståndet, se rapport www.sbu.se/341. Vid multimodal rehabilitering utreds individen av ett team med flera olika professioner. Det leder sedan fram till skräddarsydda och samordnade insatser som tagits fram i samråd med den person som ska genomgå rehabiliteringen. Insatserna innehåller ofta flera olika behandlingskomponenter. Även pedagogiska inslag av utbildning och metoder som syftar till hjälpa individen att bättre hantera smärtan kan ingå i rehabiliteringen [46, 47].

Den här typen av interventioner undersöker vi närmare i rapporten *Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta*. I den rapporten har behandlingarna definierats som att de ska innehålla samordnade insatser för både fysiska och psykosociala aspekter på smärttillståndet samt att de ska vara interdisciplinära, det vill säga att de ska ha utförts av behandlare från fler än en klinisk profession. De kan därmed skilja sig från multimodal rehabilitering i vilken även utredning ingår.

2.5.2 Uppföljning av tillstånd och behandling

Både fibromyalgitillståndet i sig och effekten av de behandlingar som satts in behöver följas upp och utvärderas. De symptom och behov som identifierats vid utredningen bör följas för att se förändringar, med fokus på de behandlingsmål som patient och behandlare ställt upp [29].

Uppföljningen bör innehålla en utvärdering av

- förändring av tillståndet i förhållande till uppställda behandlingsmål
- fysisk aktivitet
- tekniker för egenvård – och eventuella hinder för följsamhet till behandling
- effekter och biverkningar av läkemedel

³ Multimodal rehabilitering ingår inte i den här rapporten om fibromyalgi, utan behandlas inom ramen för projektet om multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta. Eftersom det är en viktig behandlingsform vid mer komplicerade tillstånd har vi ändå valt att beskriva den här.

- samsjuklighetstillstånd

Behandlingsmålen revideras i allmänhet allteftersom patienten förbättras eller dennes prioriteringar förändrats [29].

För att mäta symtom och i vilken utsträckning de förändrats används ofta olika enkätinstrument. Patienten får först besvara dem under utredningen och därefter vid de uppföljningar som utförs. Exempel på några vanliga instrument är:

- Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) – mäter fibromyalgi-relaterade symtom
- Visuellt analog skala (VAS) – en numerisk skala som ofta används för att mäta nivån av smärta
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- SF-36 eller EQ-5D – båda instrument mäter hälsorelaterad livskvalitet

2.6 Vård av fibromyalgi i Sverige

I svensk hälso- och sjukvård diagnosticeras och behandlas personer med fibromyalgi framförallt i primärvården. Kontakt med specialistvårdsmottagning inom reumatologi eller neurologi sker främst vid komplicerade differentialdiagnostiska överväganden och remiss till specialistsjukvårdens multimodala smärtteam skickas först om smärtproblem och betydande funktionsnedsättning kvarstår trots försök med sedvanlig behandling. Tillgången till specialistvård varierar dessutom över landet vilket kan påverka under vilka förutsättningar individen remitteras.

3. Metod

I en systematisk översikt identifierar man, väljer ut och väger samman forskningsresultat från flera olika forskningsstudier. För att minska risken för subjektiva bedömningar ska arbetet följa en tydligt beskriven process. Målet är att öka tillförlitligheten av de resultat som presenteras. I det här kapitlet beskriver vi hur vi har arbetat med översikten. En mer detaljerad beskrivning av SBU:s projektprocess finns i SBU:s metodbok [48, 49].

3.1 Frågor

De övergripande frågeställningar vi som vi har undersökt är:

- Hur effektiva är olika behandlingar och rehabiliteringsinsatser för att lindra smärta och för att förbättra funktion och livskvalitet hos personer med fibromyalgi?
- Vilka negativa konsekvenser och biverkningar kan behandlingarna ha?

3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa

3.2.1 Urvalskriterier och avgränsningar

Vi har avgränsat oss till interventioner som har relevans för svensk hälso- och sjukvård och till interventioner, som syftar till en långsiktig förbättring av fibromyalgistillståndet. För att ta med en studie i översikten, har vi krävt:

- *Population* – att deltagarna i studien har varit vuxna personer över 18 år med diagnosen fibromyalgi. Diagnosen ska ha ställts efter en medicinsk bedömning som utförts av en läkare eller en annan professionell kliniker.
- *Intervention* – att man undersökt en *behandlings och rehabiliteringsinsats som använts i syfte att påverka smärttillståndet och dess konsekvenser*, till exempel farmakologisk behandling, psykologisk behandling, fysioterapeutisk eller arbetsterapeutisk behandling eller med omfattande behandlingsprogram
- *Jämförelse* – att man jämfört interventionen med en kontrollgrupp som inte fått någon insats eller som har fått placebo med en annan behandling eller med sedvanlig vård
- *Utfall* – att man undersökt effekter på funktion, livskvalitet eller smärta
- *Studiedesign* – att studien varit prospektiv och kontrollerad, med eller utan randomiserad allokering till jämförelsegrupperna

- *Uppföljningslängd* – att man mätt effekten minst 3 månader efter behandlingens inledning och, för temporära behandlingar (alla andra behandlingar än kontinuerlig läkemedelsbehandling), dessutom en tid efter behandlingens avslut.
- *Publicering och publiceringsår* – att studien har publicerats i en fackgranskade tidskrift från år 2000 och till datumet för litteratursökningen
- *Språk* – att studien publicerats på engelska eller ett nordiskt språk.

Vi har valt bort studier som undersökt

- personer med en annan primär sjukdom utöver fibromyalgi
- vård av personer i livets slutskede
- färre deltagare än 20 personer per jämförelsegrupp.

3.2.2 Process för urval av studier

Vi har identifierat och valt ut litteratur i tre steg:

- litteratursökning
- relevansgranskning enligt urvalskriterierna
- bedömning av risk för bias (systematiska fel) av de studier som uppfyllde urvalskriterierna

3.2.2.1 Litteratursökning

Projektets informationsspecialist utformade och genomförde systematiska litteratursökningar i samråd med sakkunniga och projektledare. Sökstrategierna utformades för att vara uttömmande och förutsättningslösa i syfte att fånga så många relevanta studier som möjligt.

Litteratursökningen genomfördes i december 2019 i Cochrane (Wiley), Embase (Elsevier), Medline (OvidSP), PsycINFO (Ebsco), Scopus (Elsevier) och CINAHL (Ebsco). Sökningen uppdaterades i februari 2021.

Som komplement till databassökningarna granskades referenslistor för att identifiera ytterligare artiklar av relevans för projektet. En fullständig redovisning av sökstrategier finns i Bilaga 1.

3.2.2.2 Bedömning av relevans

De referenser som identifierades vid litteratursökningen granskades i två steg för att bedöma deras relevans, det vill säga om de uppfyllde urvalskriterierna:

1. Artikelsammanfattningarna för samtliga referenser lästes av två av varandra oberoende granskare. Sammanfattningar som minst en av granskarna bedömde uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna beställdes hem i fulltext.
2. Samtliga artiklar lästes av två av varandra oberoende granskare som därefter fattade ett gemensamt beslut om inklusion eller exklusion. Svårbedömda studier togs upp för diskussion och beslut i hela projektgruppen.

3.2.2.3 Bedömning av risk för bias

Relevanta studier granskades för att bedöma risken för att resultaten i en studie kan ha påverkats av bias (systematiska fel). Studier granskades av två av varandra oberoende personer som därefter diskuterade och jämförde sina bedömningar. Svårbedömda studier togs upp för diskussion och beslut i hela projektgruppen. Studier för vilka den sammanvägda risken för bias bedömdes som låg eller medelhög har tagits med i översikten (Bilaga 5), studier där risken bedömts som hög ingår inte i några analyser men redovisas i bilaga 4. Figurer över risk för bias är producerade med verktyget robvis [50].

Bedömningen av risk för bias utfördes med hjälp av standardiserade mallar som anpassats för projektet (Bilaga 2).

3.2.3 Syntes

Vi har vägt samman och presenterat resultat för behandlingseffekter från inkluderade studier med kvantitativa meta-analyser. Om det inte har varit möjligt har vi istället rapporterat och vägt med resultaten narrativt.

Resultat som visar biverkningar och risker har inte vägts samman, utan vi redovisar dem enbart i enlighet med hur de beskrivits i de studierna

3.2.3.1 Kvantitativ analys

Metaanalyserna är utförda i Review Manager 5.4. Inför analyserna har vi tagit ställning till följande:

- *Fixed effect-model* eller *random-effects-model*: I de fall det varit möjligt har vi valt att använda en *fixed effect-model*. Den modellen förutsätter att de olika studier som vi hämtat data ifrån är helt jämförbara och att alla eventuella skillnader i resultat mellan studierna beror på slumpen. Det i sin tur förutsätter att urvalen av deltagare i de olika studierna, interventionerna och jämförelsebetingelserna är helt jämförbara. När vi har haft anledning att ifrågasätta det antagandet har vi istället använt en *random effects-model*.
- I de fall det varit möjligt har vi valt att analysera kontinuerliga utfallsmått som *medelvärdesskillnaden (MD)* för att visa kunna resultaten på originalskalan, men om ett utfall mätts med olika mätskalor har vi istället använt den *standardiserade medelvärdesskillnaden (SMD)*.

3.2.3.2 Narrativ analys eller narrativa tillägg till en kvantitativ analys

När det inte har varit möjligt att lägga samman resultat kvantitativt har vi istället redovisat och vägt in dem narrativt.

3.2.3.3 Indelning av utfall i domäner

För att tydliggöra vilka aspekter av symtom och funktion utfallen representerar har vi följt den gruppering som gjorts i rapporten *Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta* (www.sbu.se/341). Utfallen är klassificerade och ordnade i domäner enligt komponenter i Internationell klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa – ICF [51, 52] (Faktaruta 3.2.3.3). Vi har dessutom skapat egna domäner för fibromyalgisymtom (som företrädesvis mätts med Fibromyalgia Impact Questionnaire – FIQ) och för livskvalitet.

Faktaruta 3.2.3.3. Internationell klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa (ICF)

Källa: *Internationell klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa (ICF), svensk version 2021, Socialstyrelsen.*

ICF ingår i en grupp av klassificeringssystem som utvecklats av Världshälsoorganisationen (WHO) för att skapa en internationell begreppsram för definitioner och kategorisering av olika aspekter av hälsa. Ett annat känt klassificeringssystem inom gruppen är International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) med klassificering av hälsotillstånd som sjukdomar, störningar och skador.

ICF innehåller ett standardiserat språk och en struktur för funktionstillstånd och funktionshinder i relation till hälsoförhållanden och består två delar som i sin tur delas in i två olika komponenter:

Del 1: Funktionstillstånd och funktionshinder

Komponenter:

- *Kroppens funktioner och strukturer* (kroppskomponenten) – där *kroppsfunktioner* är fysiologiska, inklusive psykologiska, funktioner och *kroppsstrukturer* anatomiska kroppsdelar.
- *Aktiviteter och delaktighet* – där *aktiviteter* är handlingar och genomförande av uppgifter och *delaktighet* engagemang i livssituationer. Komponenten omfattar individuella och sociala aspekter på ett funktionstillstånd.

Del 2: Kontextuella faktorer

Komponenter:

- *Omgivningsfaktorer* – omfattar personens omedelbara privata fysiska, sociala och attitydmässiga omgivning såväl som formella samhällssystem som tillgång till vård och service
- *Personfaktorer* – utgörs av personliga egenskaper som inte hör till hälsotillståndet, som till exempel kön, livsstil, beteendemönster och individuella psykologiska tillgångar som copingstil. Personfaktorer klassificeras inte i ICF men kan påverka hur en person kan tillvarata en intervention eller behandling och därmed dess effekt.

Indelningen av utfall i ICF-komponenter bygger på de bedömningar av inom vilken komponent ett visst utfall bör placeras som projektgruppen för projektet om *Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta* gjort. Komponenten *Kroppsfunktioner och kroppsstrukturer* innehåller enbart utfall som täcks av kroppsfunktioner och benämns därför så. Tre globala utfall som helt eller delvis täcks av fler än en komponent i ICF har lämnats utanför ICF-strukturen men bildar egna domäner: fibromyalgisymtom, patientskattad förändring/förbättring och livskvalitet (se Tabell 3.2.3.3).

Tabell 3.2.3.3. Indelning av utfall i domäner

Domän	Utfallsområde	Utfall
<i>Utfall som lämnats utanför ICF-strukturen</i>		
<i>Fibromyalgisymtom</i>		FIQ

Livskvalitet	Livskvalitet	Psykisk livskvalitet
	Global förändring	Fysisk livskvalitet Global förändring
Utfall som delats in i domäner enligt komponenter i ICF		
Kroppsfunktioner	Smärta	Smärtintensitet
		Smärtpåverkan
	Psykisk funktion	Depression
		Ångest
		Katastrofering
Aktiviteter och delaktighet	Psykisk och fysisk funktion	Sömn
		Fatigue
		Kognitiv och fysisk funktion
Aktiviteter och delaktighet	Funktionsbegränsning	Aktiviteter i dagligt liv
Personfaktorer	Psykisk funktion – hantering	Self-efficacy
		Acceptans

3.2.4 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet

SBU använder den internationellt utarbetade GRADE-modellen

(www.gradeworkinggroup.org) för att värdera tillförlitligheten av de resultat vi presenterar (Faktaruta 3.2.4).

Faktaruta 3.2.4. GRADE-modellen

Bedömningen av tillförlitligheten innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- Hur stor risken är för systematiska fel i de studier som vägts samman (engelska: *bias*, snedvridning)
- Hur mycket studierna motsäger varandra (engelska: *inconsistency*, bristande samstämmighet)
- I vilken grad de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (engelska: *indirectness*, bristande överförbarhet)
- Hur stor är den statistiska osäkerheten (engelska: *imprecision*, bristande precision)
- Hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: *publication bias*).

Hänsyn tas också till storleken på resultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har **hög tillförlitlighet** (bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **måttlig tillförlitlighet** (bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **låg tillförlitlighet** (bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **mycket låg tillförlitlighet** (det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

Vi har enbart bedömt om ett resultat visar en effekt till fördel eller till nackdel för en behandling jämfört med kontrollgruppen, men inte tagit ställning till den uppmätta effektstorleken. Vid bedömningen har vi gått igenom var och en av bedömningsgrunderna i GRADE-modellen och värderat *riskerna för bias* givet eventuella brister i de studier som ingår i ett underlag, *samstämmigheten eller bristen på samstämmighet* mellan resultat från olika studier och om resultatet är *överförbart* till personer som behandlas för fibromyalgi inom ramen för svenska hälso- och sjukvård. Vi har även värderat *riskerna för bias* om resultatet för en skillnad mellan interventions och kontrollgruppen har varit *statistiskt säkerställt* på nivån $p < 0,05$, och om vi har anledning att misstänka *publikationsbias*.

Brister som vi bedömt påverkar resultatets tillförlitlighet på ett betydelsebärande sett har föranlett avdrag och en sänkning av resultatets tillförlitlighet.

3.2.4.1 Projektspecifika bedömningsgrunder

- Om underlaget för ett resultat har bestått av enbart en studie har vi gjort avvägningen att det inte räcker för att bedöma resultatets tillförlitlighet. I de fallen har vi också angett det som skäl till bedömningen *mycket låg tillförlitlighet*. Ett undantag från den avvägningen hade varit en större studie med ett större antal deltagare eller en multicenterstudie med deltagare från flera studiecentra.
- Om vi ansett att en identifierad brist i ett underlag inte ensamt föranlett avdrag, men att andra brister i kombination föranlett avdrag har vi registrerat det under avdrag för smärre brister och därefter angett orsakerna.

3.2.5 Presentation av resultat

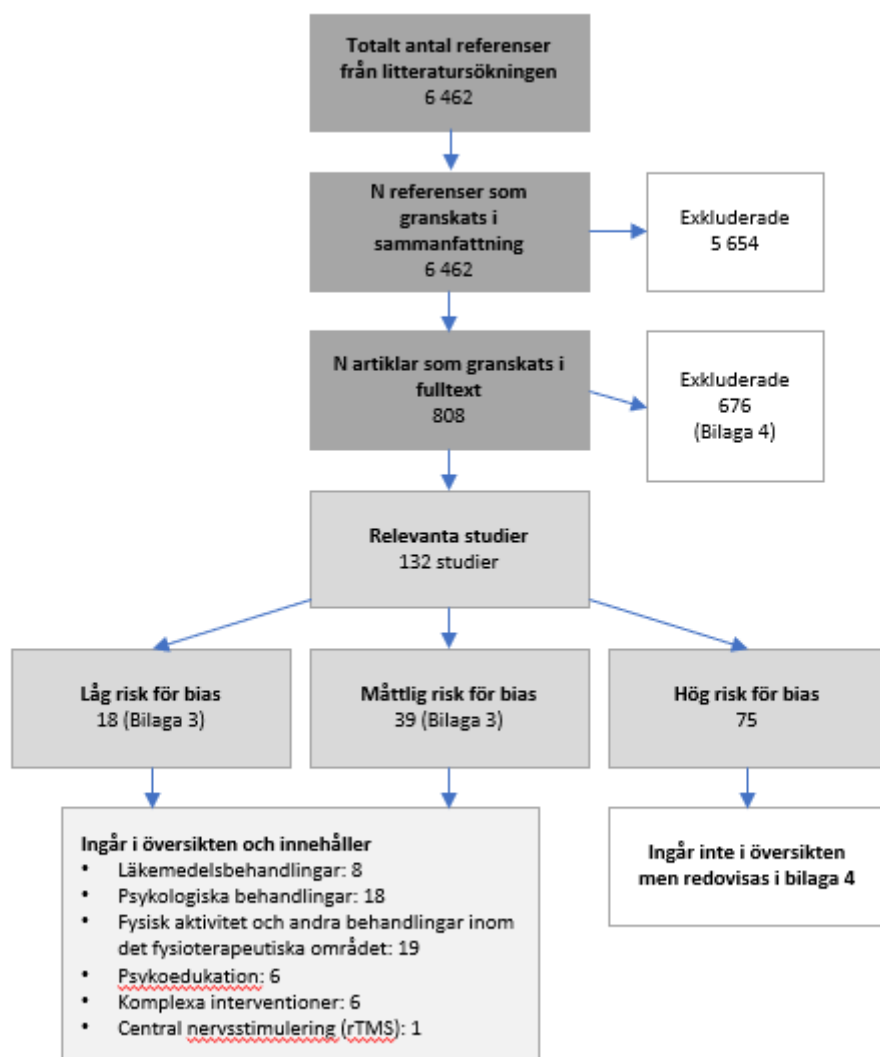
Vi har delat in resultaten i olika kapitel efter de behandlingar som undersökts i de studier vi inkluderat i översikten, men enbart resultat för behandlingar som undersökts i fler än en studie presenteras i separata resultatkapitel.

Om en behandling undersökts i enbart en studie har vi enbart redovisat studien för kännedom. Information om studierna och de behandlingar som undersökts i dem finns i kapitel 14.

4. Resultat – urval av studier

Sammantaget genererade litteratursökningen 6 462 unika referenser som samtliga lästes i sammanfattning (Figur 4). Därefter sorterade vi bort 5 654 referenser för studier som inte uppfyllde urvalskraven. Återstående 808 referenser beställdes hem och artiklarna lästes i fulltext. Därefter sorterade vi bort ytterligare 676 artiklar för studier som inte uppfyllde urvalskraven.

Kvarvarande artiklar beskrev 132 unika studier. De granskades för att avgöra risken för att studiens resultat kan ha påverkats av bias. Sjuttiofem studier exkluderades därefter på grund av hög risk för bias, men 57 studier som bedömdes ha en låg eller måttlig risk inkluderades.



5. Övergripande beskrivning av resultaten

Resultaten är indelade i olika kapitel, uppdelade efter de behandlingar som undersökts i de studier vi identifierat i litteratursökningen (Tabell 5). Enbart resultat för sådana behandlingar som tagits upp i fler än en studie, och som därför gått att väga samman med minst en annan studie, har fått egna resultatkapitel. I ett avslutande resultatkapitel har vi, för kännedom, sammanställt en lista över behandlingar som tagits upp i enbart en studie och angett referensen till studien.

Nedan visar vi de behandlingar som ingår i översikten, och i vilket resultatkapitel de redovisas. Vi ger också en kort sammanfattning av resultaten för de olika behandlingarna. Fokus i översikten är att utvärdera den långvariga effekten av behandlingen. För läkemedlen som erbjuds som en kontinuerlig behandling redovisar vi resultat för effekten cirka tre månader efter det att behandlingen påbörjades, för övriga behandlingar som ges under en begränsad tid redovisar vi resultat för effekten en tid efter avslutad behandling. För en mer omfattande resultatredovisning och genomgång hänvisar vi till respektive resultatkapitel.

Tabell 5. De behandlingar som ingår och i vilka kapitel de redovisas. I ett avslutande resultatkapitel redovisas referenser för behandlingar som tagits upp i enbart en studie.

Behandlingsgrupp	Behandling	Kapitel
Läkemedel	Duloxetin	6
	Pregabalin	7
Psykologiska behandlingar	Kognitiv beteendeterapi (KBT)	8
	Acceptance and Commitment Therapy (ACT)	9
	Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR)	10
Fysisk träning och fysisk behandling	Guidad fysisk aktivitet	11
	Akupunktur	12
Utbildningsinsatser	Psykoedukativa insatser	13
Andra behandlingar	Behandlingar som undersökts i enbart en studie	14
	• Läkemedelsbehandlingar • Psykologiska behandlingar • Psykoedukativa interventioner • Fysiska och manuella behandlingar • Andra behandlingar	

5.1 Sammanfattning av resultaten för behandlingarna

5.1.1 Läkemedel

TVå läkemedel, duloxetin och pregabalin som syftar till långvarig förbättring och som finns tillgängliga för behandling av personer med fibromyalgi i svensk hälso- och sjukvård ingår i

översikten. Nedan redovisar vi resultaten för läkemedlen, som båda jämförts med placebo (Tabell 5.1.1).

Tabell 5.1.1 Läkemedel jämfört med placebo. Effekten under pågående behandling.

Utfall		Duloxetin		Pregabalin	
		3 månader efter behandlings inledning		3 månader efter behandlings inledning	
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖	↑	⊖⊖
Livskvalitet	Psykisk livskvalitet	↑	⊖⊖	↔	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖	↔	⊖
	Global förändring	↑	⊖	↑	⊖⊖
<i>Kroppsfunktioner</i>					
Smärta	Smärtintensitet	↔	⊖	↑	⊖⊖
	Smärtpåverkan	↑	⊖⊖		
Psykisk funktion	Depression	↑	⊖⊖	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖	↑	⊖
	Sömnkvalitet			↑	⊖⊖
	Fatigue	↑	⊖	↔	⊖
Psykisk och fysisk funktion	Kognitiv och fysisk funktion	↔	⊖		

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med placebo; ↓ = försämring jämfört med placebo; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

5.1.1.1 Duloxetin

Duloxetin kan minska depressiva symtom, smärtpåverkan (pain interference) och psykisk livskvalitet efter cirka 12 veckors behandling, men resultatens tillförlitlighet är begränsad. Underlaget räcker inte för att avgöra om duloxetin har någon effekt på fibromyalgisymtom, kognitiv och fysisk funktion, fatigue, ångest eller upplevd förbättring.

5.1.1.2 Pregabalin

Pregabalin 300 till 600 mg per dag kan minska fibromyalgisymtom och smärta, öka sömnkvalitet och leda till en upplevd förbättring hos personer med fibromyalgi efter cirka 12 veckors behandling. Men resultatens tillförlighet är begränsad och de uppmätta effektstorlekarna på fibromyalgisymtom så små att de saknar klinisk betydelse [53]. Underlaget räcker inte för att avgöra om pregabalin påverkar livskvalitet mätt enligt SF-36, depressiva symtom eller fatigue vid fibromyalgi.

5.1.2 Psykologisk behandling

Tre olika psykoterapeutiska behandlingar, som redovisats i fler än en studie och som följt deltagarna en tid efter avslutad behandling, ingår i översikten. Behandlingarna har jämförts med sedvanlig vård eller med väntelista. Nedan redovisar vi resultaten för en effekt en tid efter avslutad behandling (Tabell 5.1.2).

Tabell 5.1.2 Psykologisk behandling jämfört med sedvanlig vård eller väntelista. Effekten en tid efter avslutad behandling

Utfall		KBT		ACT		MBSR	
		3–6 månader efter avslutad behandling		3 månader efter avslutad behandling		2–10 månader efter avslutad behandling	
Fibromyalgisymtom	FIQ	↔	⊖	↑	⊖	↑	⊖
Livskvalitet	Livskvalitet,			↔	⊖	↓	⊖
	Psykisk	↔	⊖				
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖				
<i>Kroppsfunktioner</i>							
Smärta	Smärtintensitet	↔	⊖	↔	⊖	↔	⊖
	Smärtpåverkan					↔	⊖
Psykisk funktion	Depression	↔	⊖	↑	⊖	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖			↔	⊖
	Stress och					↑	⊖
	Katastrofering	↔	⊖	↔	⊖	↑	⊖
	Sömn	↑	⊖	↔	⊖	↔	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet</i>							
Funktionsbegränsningar	Fysiska					↔	⊖
	Kognitiva					↑	⊖
Personfaktorer - psykisk funktion - hantering	Self efficacy	↑	⊖				
	Coping (sömn)	↓	⊖				
	Acceptans	↑	⊖	↑	⊖		

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

5.1.2.1 Kognitiv beteendeterapi

Underlaget räcker inte för att kunna bedöma effekterna av KBT vid behandling av fibromyalgi, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling.

5.1.2.2 Acceptance and Commitment Therapy

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av ACT vid behandling av fibromyalgi, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling.

5.1.2.3 Mindfulness Based Stress Reduction

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av MBSR vid behandling av fibromyalgi, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling.

5.1.3 Fysisk aktivitet och akupunktur

Vi har grupperat interventioner för fysisk aktivitet i interventioner som erbjudit program med guidad fysisk aktivitet och jämfört dem med mindre omfattande insatser som saknat guidning, med sedvanlig vård (som även den kan innehålla inslag av fysisk aktivitet och träning) eller med väntelista. Akupunktur har jämförts med sham-behandling. I tabellen nedan redovisar vi resultaten för en effekt en tid efter avslutad behandling (Tabell 5.1.3).

Tabell 5.1.3 Guidad fysisk aktivitet jämfört med mindre aktiva insatser för fysisk aktivitet, med sedvanlig vård eller med väntelista, respektive akupunktur jämfört med sham-behandling. Effekten en tid efter avslutad behandling.

Utfall		Guidad fysisk aktivitet 3–12 månader efter avslutad behandling		Akupunktur 3–24 månader efter avslutad behandling	
<i>Fibromyalgisymtom</i>	FIQ	↑	⊖	↑	⊖
<i>Livskvalitet</i>	Psykisk livskvalitet			↔	⊖
	Fysisk livskvalitet			↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner - smärta</i>					
	Smärtintensitet	↔	⊖	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner - Psykisk funktion</i>	Depression	↔	⊖	↓	⊖
	Ångest	↔	⊖		
	Stress/distress	↔	⊖		
	Sömn			↔	⊖
	Fatigue	↔	⊖	↔	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet - Funktionsbegränsning</i>					
	Aktiviteter i dagligt liv	↔	⊖		
<i>Personfaktorer - psykisk funktion - hantering</i>					
	Acceptans	↔	⊖		

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med kontrollalternativet; ↓ = försämring jämfört med kontrollalternativet; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: $\Theta\Theta\Theta\Theta$ = Hög tillförlitlighet; $\Theta\Theta\Theta$ = Måttlig tillförlitlighet; $\Theta\Theta$ = Låg tillförlitlighet; Θ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

5.1.3.1 Guidad fysisk aktivitet

Underlaget visar att guidad fysisk aktivitet minskar fibromyalgisymtom och smärtintensitet direkt efter avslutad behandling (resultaten har låg evidens, fler studier kan komma att ändra dem). Men för övriga utfall direkt efter, och för samtliga utfall en tid efter avslutad behandling (3–12 månader därefter) är resultaten osäkra och räcker inte för att bedöma effekten av guidad fysisk aktivitet vid fibromyalgi, när den jämförts med andra mindre omfattande insatser eller med väntelista.

5.1.3.2 Akupunktur

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av akupunktur vid behandling av fibromyalgi, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling.

5.1.4 Psykoedukativa insatser

Psykoedukativa insatser har jämförts med sedvanlig vård. I tabellen nedan redovisar vi resultaten för en effekt en tid efter avslutad behandling (Tabell 5.1.4).

Tabell 5.1.4 Psykoedukation jämfört med sedvanlig vård. Effekten en tid efter avslutad behandling.

Utfall		Psykoedukation 6–12 månader efter avslutad behandling	
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	Θ
Kroppsfunktioner - smärta	Smärtintensitet	↑	Θ
	Smärtpåverkan	↑	Θ
Kroppsfunktioner - psykisk funktion - hantering	Depression	↔	Θ
	Ångest	↔	Θ
	Stress/distress	↔	Θ
	Katastrofering	↑	Θ
Aktiviteter och delaktighet			
	Aktiviteter i dagligt liv	↑	Θ

Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: $\ominus\ominus\ominus\ominus$ = Hög tillförlitlighet; $\ominus\ominus\ominus$ = Måttlig tillförlitlighet; $\ominus\ominus$ = Låg tillförlitlighet; $\ominus$ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av psykoedukativa insatser vid behandling av fibromyalgi, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling.

6. Läkemedlet duloxetin

Duloxetin är ett antidepressivt SNRI-preparat (en serotonin och noradrenalinåterupptagshämmare). I Sverige är duloxetin registrerat för behandling av depression, generaliserad ångest och för smärta vid diabetesneuropati. Den rekommenderade dosen för samtliga tillstånd är 60 mg per dag, en dos som kan höjas upp 120 mg per dag för patienter som inte uppnår ett önskat behandlingssvar. Vid fibromyalgi kan duloxetin prövas för att lindra smärta, men också för att minska nedstämdhet och ångest. Läkemedlet används främst vid samtidig depression. Det ges sällan ensamt utan i kombination med andra insatser.

6.1 Sammanfattning

Tabell 6.1. Sammanfattning av resultaten för duloxetin jämfört med placebo

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
<i>Fibromyalgisymtom</i>	FIQ	↑	⊖
<i>Livskvalitet</i>	Psykisk livskvalitet	↑	⊖⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖
	Patientrapporterad global förändring	↑	⊖
<i>Kroppsfunktioner – smärta</i>			
	Smärtintensitet	↔	⊖
	Smärtpåverkan	↑	⊖⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk funktion</i>			
	Depression	↑	⊖⊖
	Ångest	↔	⊖
	Fatigue	↑	⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk och fysisk funktion</i>			
	Kognitiv och fysisk funktion	↔	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med placebo; ↓ = försämring jämfört med placebo; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Det vetenskapliga underlaget visar att duloxetin kan minska depressiva symtom, smärtpåverkan (pain interference) och psykisk livskvalitet efter cirka 12 veckors behandling, men resultatens tillförlitlighet är begränsad (Tabell 6.1). I de studier som ingår underlaget var effekten av duloxetin ungefär densamma oberoende av dos (studiedeltagarna behandlades med duloxetin från 30 mg/dag till 120 mg/dag). Underlaget räcker inte för att avgöra om duloxetin har någon effekt på fibromyalgisymtom, kognitiv och fysisk funktion, fatigue, ångest eller upplevd förändring.

En andel av de som behandlades med duloxetin i studierna rapporterade illamående, muntorrhet, sömnsvårigheter och trötthet och något fler av de som behandlades med högre doser fick biverkningar jämfört med de som behandlades med de som fick lägre doser.

Underlaget består av enbart tre studier med en kortare behandlings- och uppföljningslängd än vad som är vanligt vid behandling av fibromyalgipatienter. Fler studier hade kunnat ge mer tillförlitliga resultat och studier med längre uppföljning hade kunnat visa effekten även efter en längre tids behandling.

6.2 Duloxetin jämfört med placebo

6.2.1 Beskrivning av ingående studier

Tre RCT-studier ingår i underlaget [54-56]. Samtliga har finansierats av det läkemedelsföretag som tillverkar duloxetin, och två av dem har en gemensam huvudförfattare. En av studierna är utförd i USA [56], en i länder både i nord- och i sydamerika samt i Israel [55] och en i Japan [54]. Deltagarna har varit vuxna personer från 18 eller 20 år och däröver och med fibromyalgi enligt kriterierna ACR-1990. I samtliga studier ställdes även krav på en smärtintensitet vid baslinjen motsvarande minst 4 som svar på frågan om smärtnivå (pain severity) i Brief Pain Inventory (BPI). Andelen kvinnor var över 90 procent i de två främst amerikanska studierna [55, 56] och mellan 80 och 90 procent i den japanska studien [54]. Deltagarantalet varierade mellan cirka 300 och 500, och bortfallet mellan 20 och 32 procent i studierna.

Dosen duloxetin skiljde sig mellan studierna: i en av dem har samtliga deltagare i interventionsgruppen behandlats med 60 mg per dag [54], i en har deltagarna behandlats med mellan 60 och 120 mg per dag efter optimalt behandlingssvar och tolerans [56] medan man i den sista studie har velat undersöka en låg dos (30 mg per dag) för att se om det kan ge en god effekt utan de biverkningar som kan uppstå redan vid en normaldos [55]. Effekterna av behandlingen har mätts efter 12 [55, 56] respektive 14 veckors behandling [54]. Kontrollgrupperna har behandlats med placebo.

6.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De utfall som undersökts är effekterna på fibromyalgissymtom mätt med FIQ, fysisk och psykisk livskvalitet, smärta och psykisk respektive fysisk funktion. Vi redogör också för de

biverkningar som beskrivits i studierna. Alla utfall har mätts som skillnaden i förändring mellan duloxetin och placebo 12 till 14 veckor efter baslinjen.

Trots skillnaderna i dos mellan studierna har vi valt att väga samman resultaten för att kunna uttala oss mer generellt om effekter av duloxetin. Vi bygger evidensgraderingen på de sammanvägda resultaten men redovisar även resultat för doserna 60 till 120 mg och för 30 mg separat i analyserna.

6.2.3 Fibromyalgisymtom

Två studier med sammanlagt 692 deltagare ingår i analysen. I en av studierna har deltagarna fått duloxetin i dosen 60 mg per dag[54] medan de i den andra fått det i den lägre dosen 30 mg. I båda studier visar resultaten en liknande effektstorlek till fördel för duloxetin (-5,36 respektive -4,39 på FIQ-skalan jämfört med placebo), men i den studie som undersökt dosen 30 mg är osäkerheten om effektstorleken större.

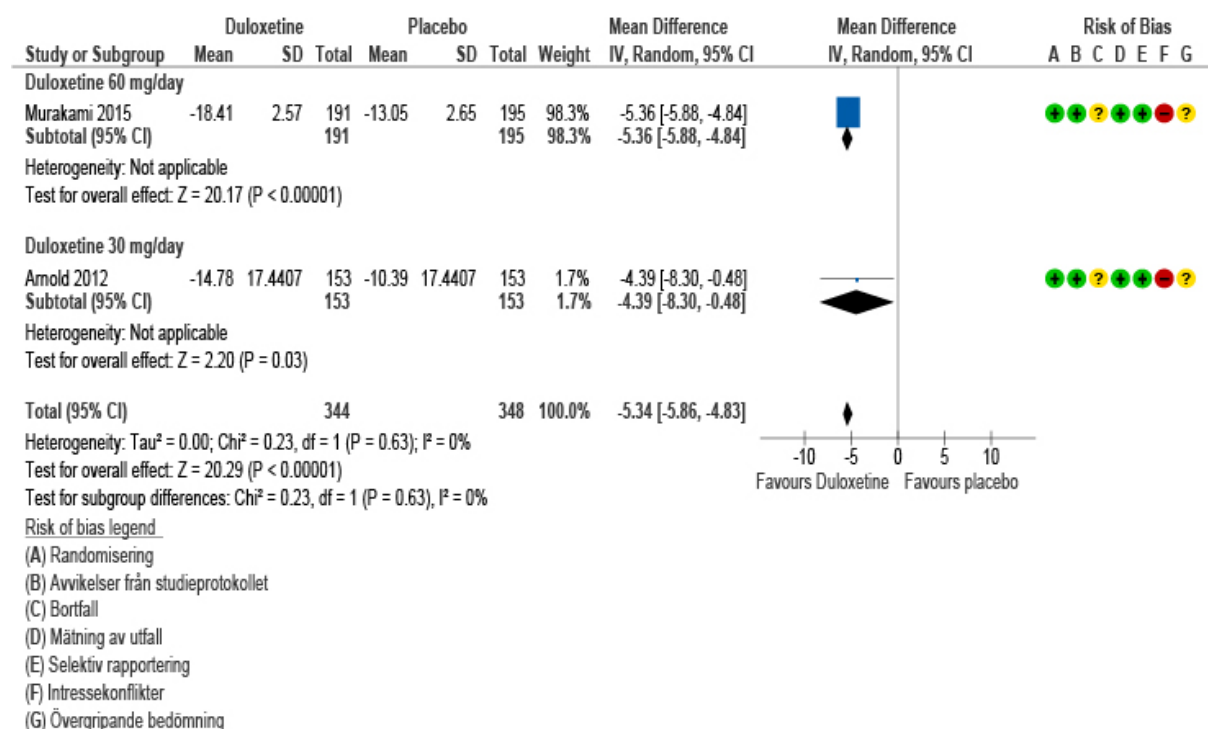
6.2.3.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–60 mg

Den sammanvägda effekten var -5,34 (95% KI -5,86 till -4,83) på FIQ-skalan – till fördel för duloxetin 30–60 mg jämfört med placebo (Figur 6.2.3.2 och Tabell 6.3).

6.2.3.2 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i båda studier och på grund av att de båda dessutom finansierats av tillverkaren av duloxetin) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (på grund av att enbart två studier ingår i underlaget – och att fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av duloxetin på fibromyalgisymtom (Tabell 6.3).

Figur 6.2.3.2 Fibromyalgisyntom: Effekten av duloxetin 30 eller 60 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.4 Livskvalitet – psykisk livskvalitet

Tre studier med sammanlagt 1 190 deltagare ingår i analysen. Två av dem ingår i meta-analysen [55, 56] och för en tredje har vi vägt med resultaten narrativt [54]. De studier som ingår i meta-analysen har mätt utfallet med SF-36 Mental Components Summary, med den tredje redovisar resultaten för mer detaljerade subskalor i SF-36. Resultaten i meta-analysen visar en liknande effektstorlek i båda studier oberoende av dos (60 till 120 mg per dag) [56] (respektive 30 mg) [55] till fördel för duloxetin. Resultaten i den studie som vägts samman narrativt visar även de en effekt till fördel för duloxetin 60 mg för samtliga delskalor.

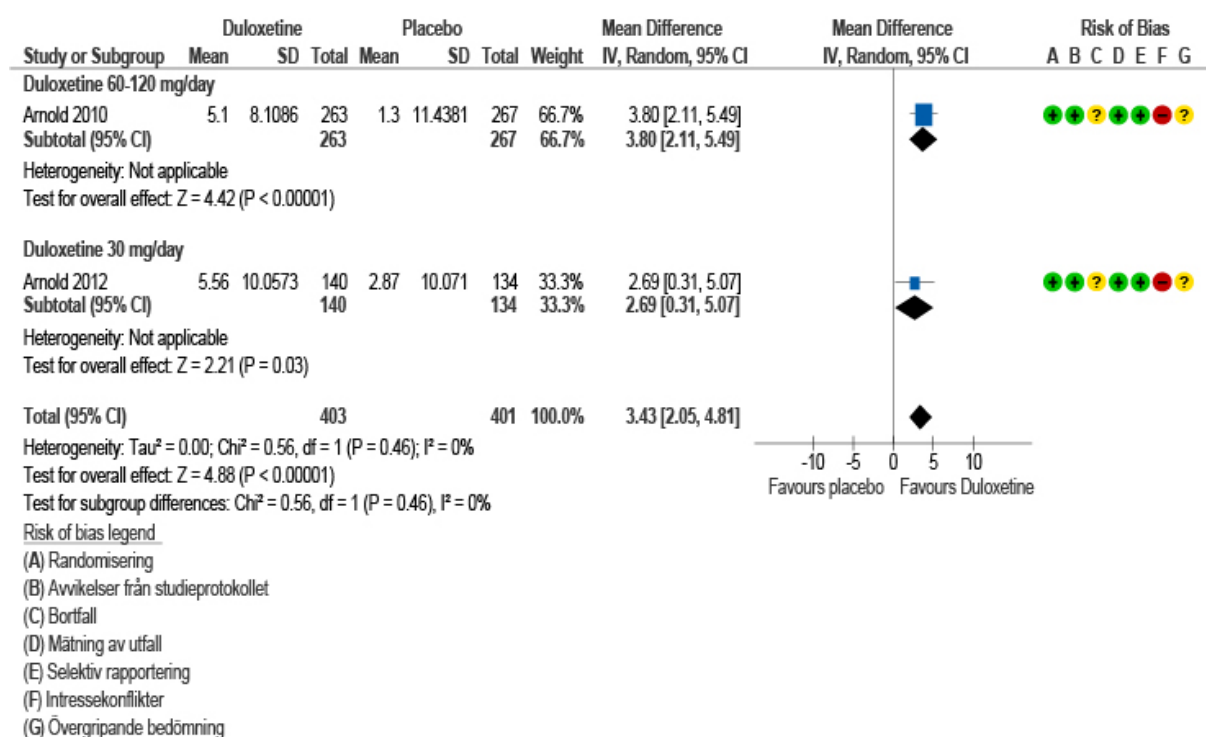
6.2.4.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg

Det sammanvägda effektmåttet från två studier var 3,43 (95% KI 2,05–4,81) på Mental Components Summary – till fördel för Duloxetin 30–120 mg jämfört med placebo. Ytterligare en studie som vägts in narrativt bekräftar effekten av duloxetin på psykisk livskvalitet (Figur 6.2.4.2 och Tabell 6.3).

6.2.4.2 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och på grund av att de alla finansierats av tillverkaren av duloxetin) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (tre studier ingår i underlaget – fler studier kan komma ändra resultatet). Vår bedömning är att det finns låg evidens för att duloxetin 30 eller 60–120 mg förbättrar mental livskvalitet efter 12–14 veckors behandling (Tabell 6.3).

Figur 6.2.4.2. Psykisk livskvalitet: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.5 Livskvalitet – fysisk livskvalitet

Tre studier med sammanlagt 1 190 deltagare ingår i analysen. Två av dem ingår i meta-analysen [55, 56] och för den tredje har vi vägt med resultaten narrativt [54]. De studier som ingår i meta-analysen har mätt utfallet med SF-36 Physical Components Summary, den tredje redovisar resultaten för mer detaljerade subskalor i SF-36. Resultaten i meta-analysen visar för båda studier en osäker effekt oberoende av dos (60 till 120 mg per dag [56])

respektive 30 mg [55]). Resultaten i den studie som vägts samman narrativt visar däremot en statistisk signifikant effekt till fördel för duloxetin 60 mg för samtliga delskalor.

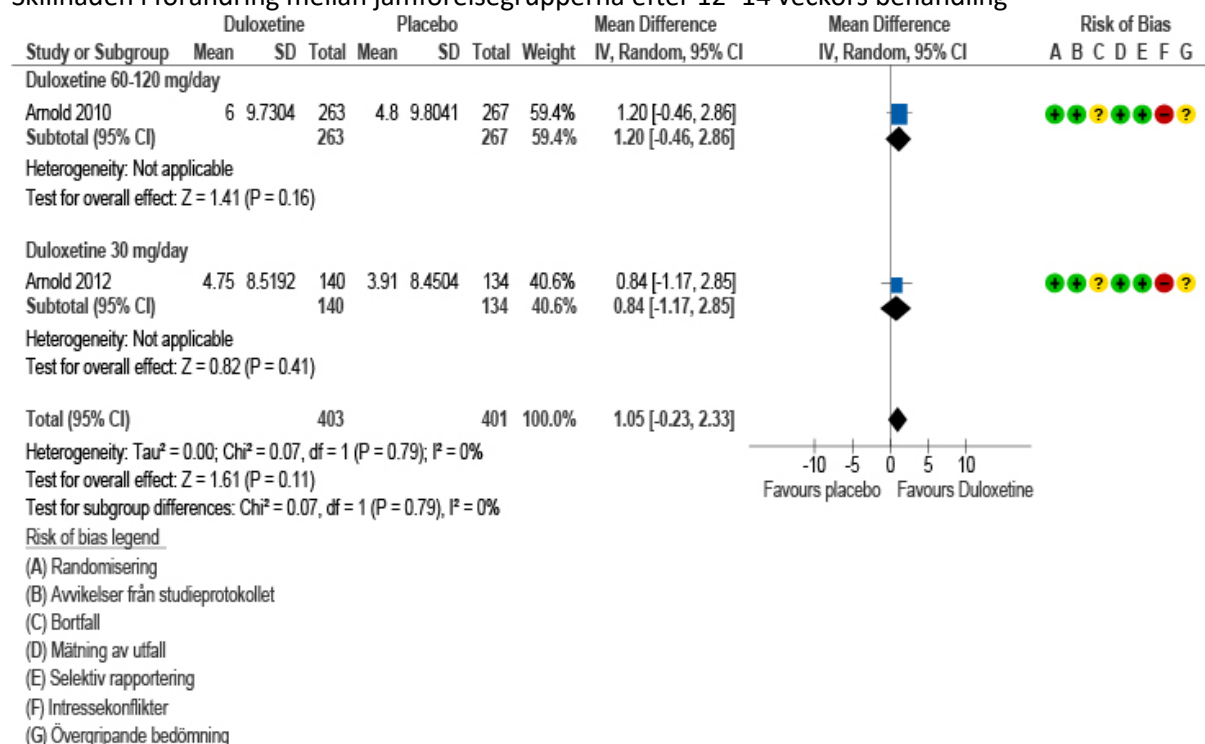
6.2.5.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg

Det sammanvägda effektmåttet från två studier var 1,05 (95% KI -0,23 till 2,33) på Physical Components Summary. Resultatet talar till fördel för duloxetin jämfört med placebo, men är inte statistiskt säkerställt. Ytterligare en studie som vägts in narrativt talar till fördel för duloxetin (Figur 6.2.5.2 och Tabell 6.3).

6.2.5.2 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och på grund av att de alla finansierats av tillverkaren av duloxetin), för precision (resultatet är osäkert) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (tre studier ingår i underlaget – fler studier kan komma ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av duloxetin på fysisk livsvalitet (Tabell 6.3).

Figur 6.2.5.2. Fysisk livsvalitet: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.6 Livskvalitet – patientrapporterad global förändring

Två studier med sammanlagt 815 deltagare ingår i analysen. Förändring är i båda studier mätt med Patient Global Impression of Improvement (PGI-I). Effektstorleken är ungefär densamma i båda studier oberoende av dos (60 mg per dag i den ena [54] och 30 mg i den andra [55]) och talar till fördel för duloxetin.

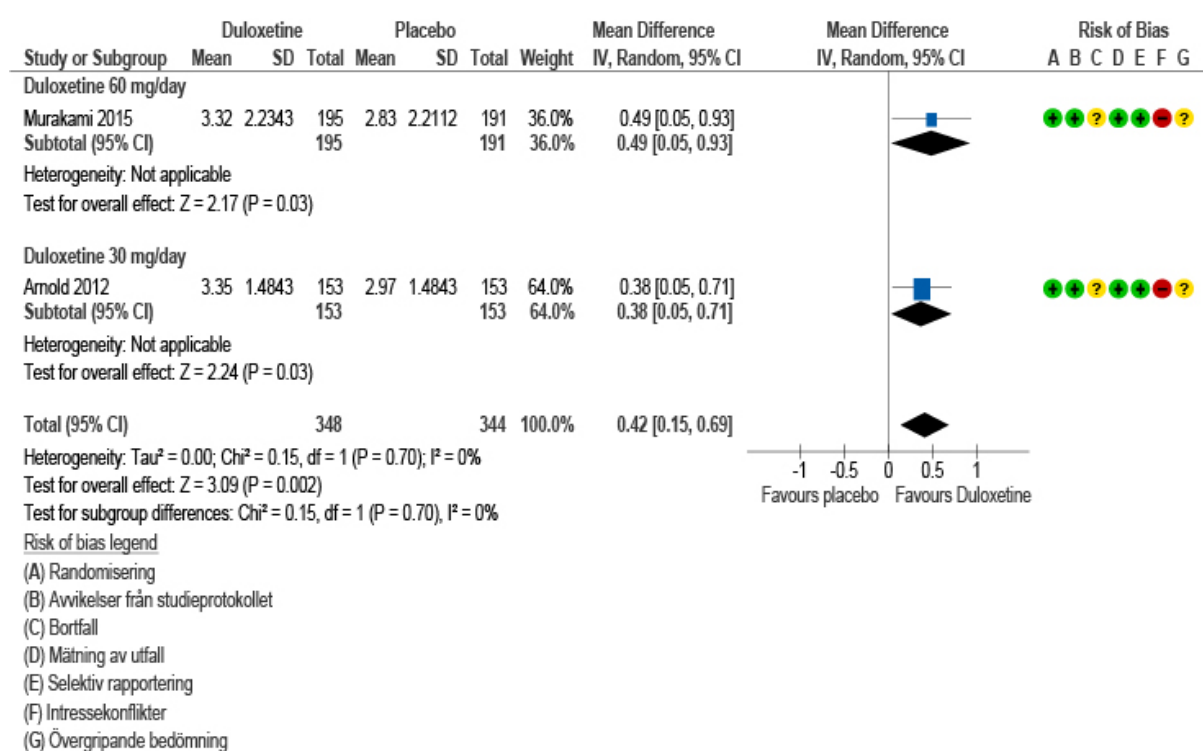
6.2.6.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg

Det sammanvägda effektmåttet från studierna var 0,42 (95% KI 0,15–0,69) på PGI-I – till fördel för duloxetin jämfört med placebo (Figur 6.2.6.2 och Tabell 6.3).

6.2.6.2 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och på grund av att de alla finansierats av tillverkaren av duloxetin) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (enbart två studier ingår i underlaget – och att fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av duloxetin på patientskattad global förbättring (Tabell 6.3).

Figur 6.2.6.2. Global förbättring: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.7 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

Tre studier med sammanlagt 1079 deltagare ingår i analysen. Smärtintensitet är i samtliga studier mätt med subskalan Pain severity i Brief Pain Inventory. En av studierna, den som undersökt duloxetin i de högre doserna 60–120 mg visar en statistisk signifikant effekt till fördel för duloxetin (-0,8 och 95% KI -1,35 till -0,25) på delskalan för pain severity. I de övriga studierna är effekten osäker.

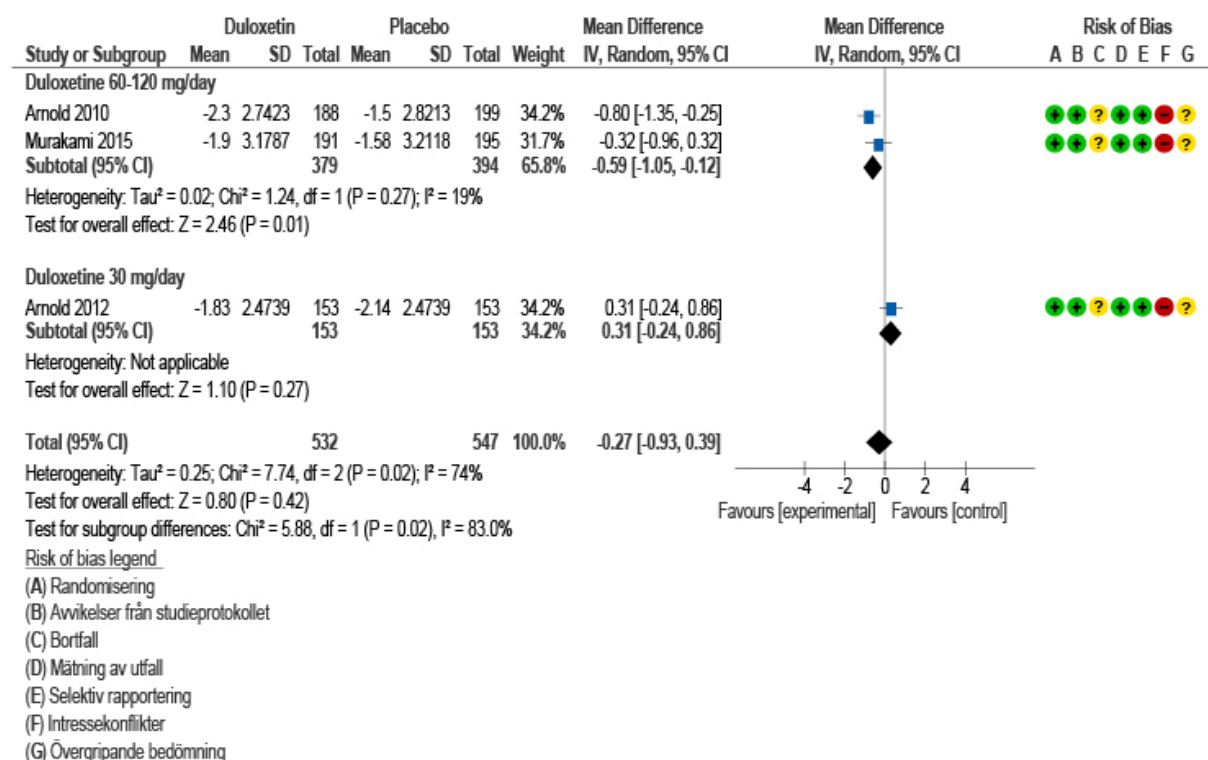
6.2.7.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg

Det sammanvägda effektmåttet från tre studier var -0,27 (95% KI -0,93 till 0,39) på Pain Severity. Resultatet talar till fördel för duloxetin, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 6.2.7.2 och Tabell 6.3).

6.2.7.2 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och på grund av att de alla finansierats av tillverkaren av duloxetin), för precision (resultatet är osäkert) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (tre studier ingår i underlaget – fler studier kan komma ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av duloxetin på smärtintensitet (Tabell 6.3).

Figur 6.2.7.2. Smärtintensitet: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.8 Kroppsfunktioner – smärtpåverkan

Tre studier med sammanlagt 1 077 deltagare ingår i analysen. Smärtpåverkan är i samtliga studier mätt med subskalan Pain interference i Brief Pain Inventory. En av studierna, den som undersökt duloxetin i dosen 60–120 mg visar en statistisk signifikant effekt till fördel för duloxetin (-0,9 och 95% KI -1,45 till -0,35) på delskalan för pain interference. I de övriga studierna är effekten osäker även om den pekar mot en positiv effekt, oberoende av duloxetindos.

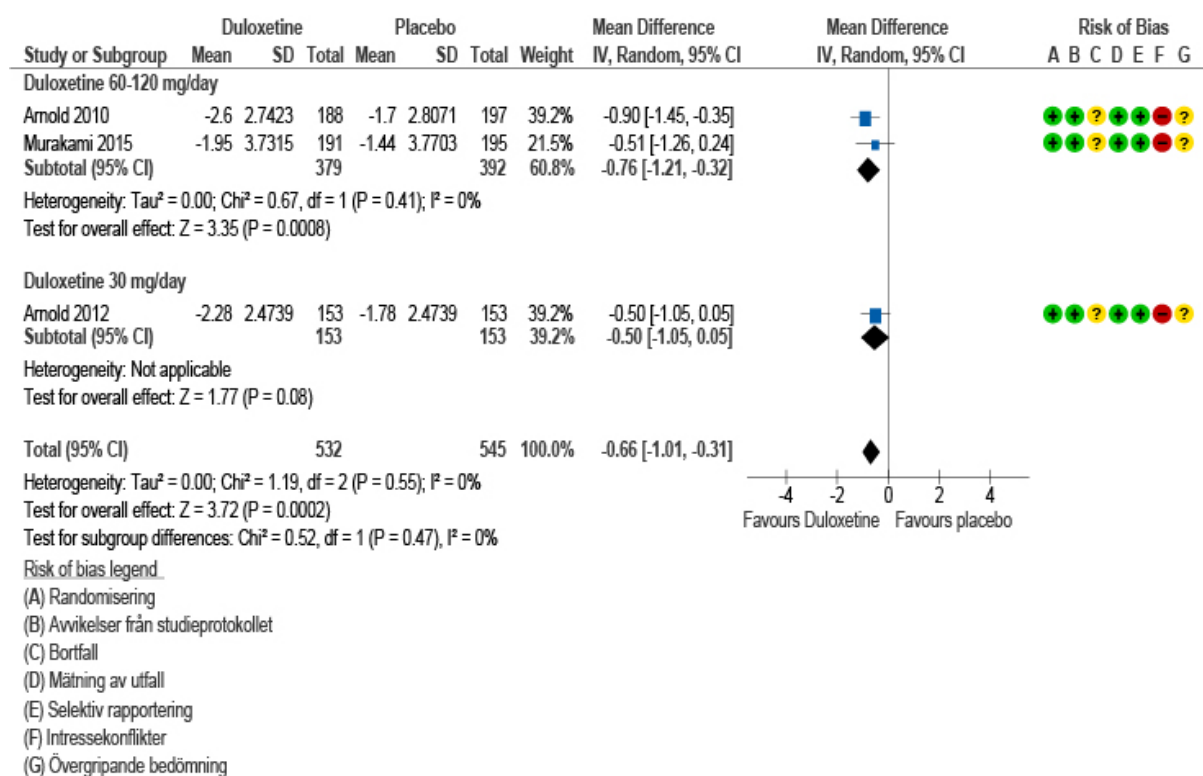
6.2.8.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg

Det sammanvägda effektmåttet från tre studier var -0,66 (95% KI -1,01 till -0,31) – till fördel för duloxetin jämfört med placebo (Figur 6.2.8.2 och Tabell 6.3).

6.2.8.2 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och på grund av att de alla finansierats av tillverkaren av duloxetin), och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (tre studier ingår i underlaget – fler studier kan komma ändra resultatet). Vår bedömning är att det finns låg evidens för att duloxetin minskar smärtpåverkan efter 12–14 veckors behandling (Tabell 6.3).

Figur 6.2.8.2. Smärtpåverkan: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.9 Kroppsfunktioner – depression

Tre studier med sammanlagt 1190 deltagare ingår i analysen. Depressiva symtom är i samtliga studier mätt med Beck Depression Inventory (BDI). I samtliga studier visar resultaten en liknande effektstorlek till fördel för duloxetin, men i den studie som undersöker den lägre dosen 30 mg per dag är effekten osäker.

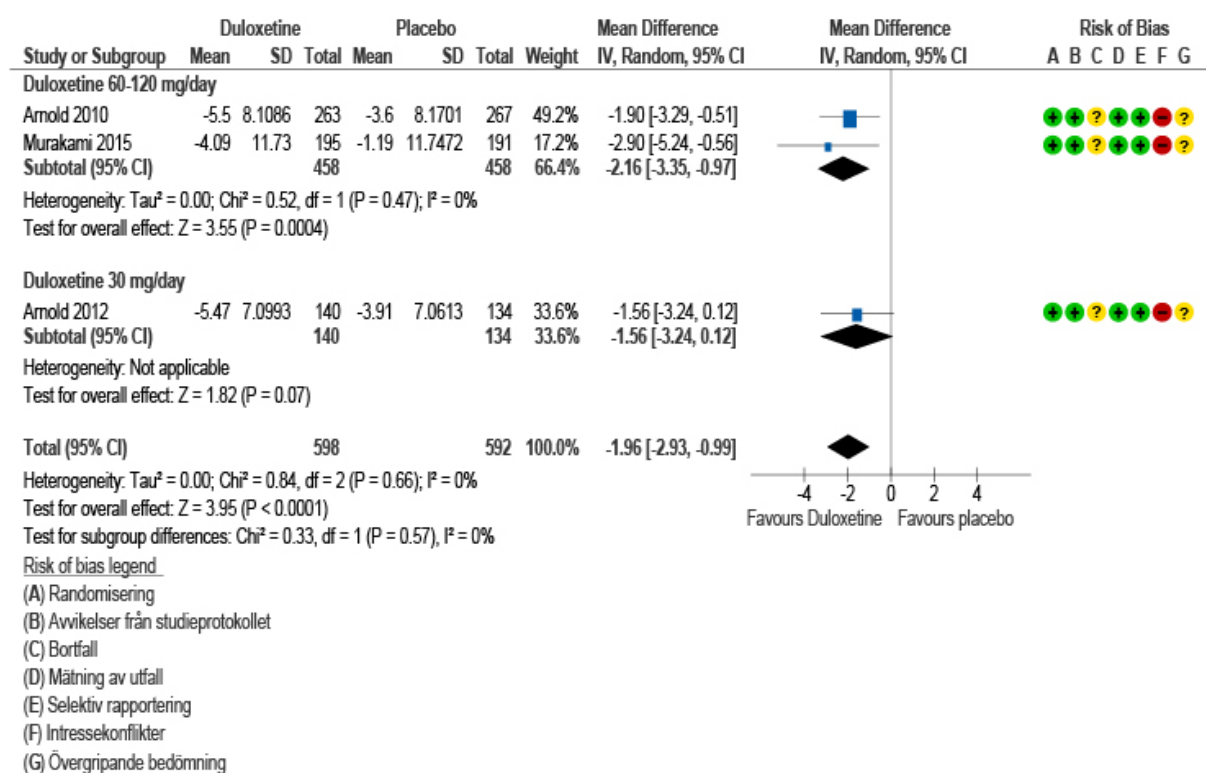
6.2.9.1 Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg

Det sammanvägda resultatet från tre studier visar en effektstorlek på -1,96 (95% KI -2,93 till -0,93) på Beck Depression Inventory – till fördel för duloxetin mg jämfört med placebo (Figur 6.2.9.2 och Tabell 6.3).

6.2.9.2 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och att alla finansierats av tillverkaren av duloxetin), och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (tre studier ingår i underlaget – fler studier kan komma ändra resultatet). Vår bedömning är att det finns låg evidens för att duloxetin minskar depressionssymtom efter 12–14 veckors behandling (Tabell 6.3).

Figur 6.2.9.2 Depression: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.10 Kroppsfunktioner – ångest

Två studier med sammanlagt 815 deltagare ingår i analysen. Ångestsymtom är i båda studier mätt med Beck Anxiety Inventory (BAI). Effekten är osäker i båda studier oberoende av dos (30 mg per dag i den ena [55] och 60–120 mg i den andra [56]).

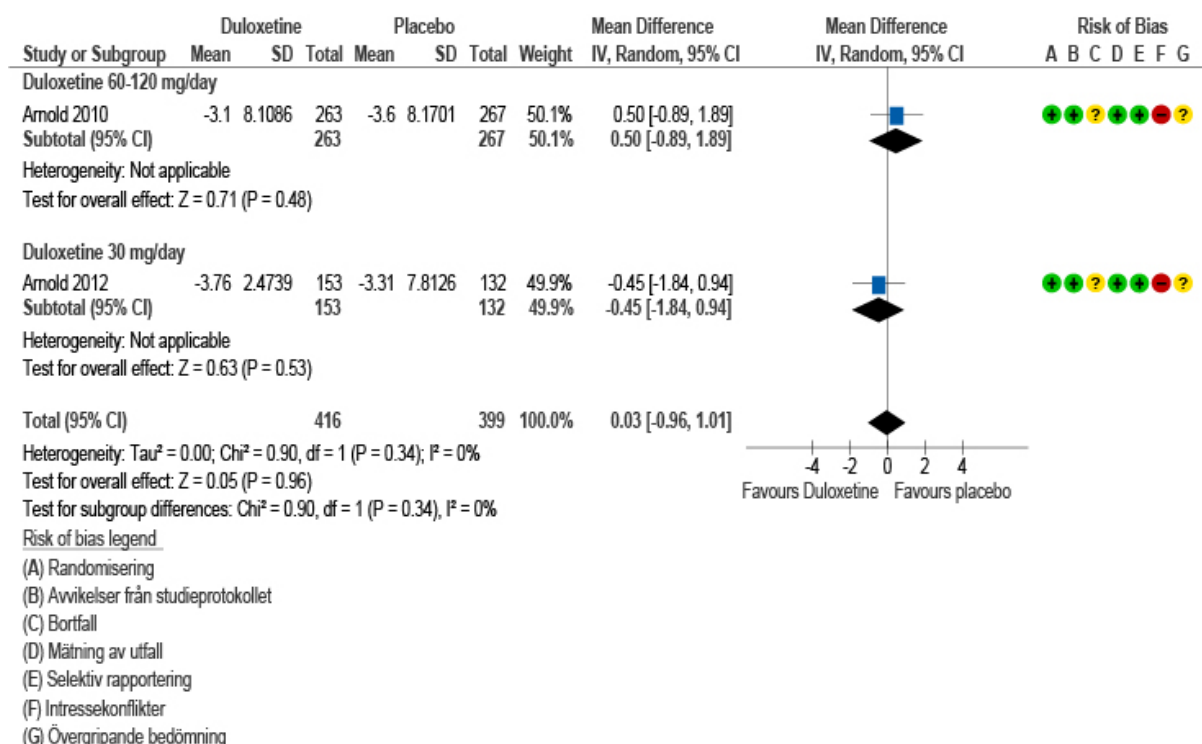
6.2.10.1 *Den sammanvägda effekten av duloxetin 30–120 mg*

Det sammanvägda resultatet från två studier visar en effektstorlek på 0,03 (95% KI -0,96 till 1,01) på Beck Anxiety Inventory. Resultatet talar till fördel för duloxetin jämfört med placebo men är inte statistiskt säkerställt (Figur 6.2.10.2 och Tabell 6.3).

6.2.10.2 *Värdering av resultatets tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall i studierna och på grund av att de alla finansierats av tillverkaren av duloxetin), för precision (resultatet är osäkert) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (tre studier ingår i underlaget – fler studier kan komma ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av duloxetin på ångestsymtom (Tabell 6.3).

Figur 6.2.10.2. Ångest: Effekten av duloxetin 30 eller 60–120 mg jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12–14 veckors behandling



6.2.11 Kroppsfunktioner – fatigue

En studie med [56] 395 deltagare 530 ingår i analysen. Fatigue är mätt med Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). Resultaten visar en effekt till fördel för duloxetin 60–120 mg jämfört med placebo efter 12 veckors behandling (-0,8 och 95% KI -1,35 till -0,25) (Tabell 6.3).

6.2.11.1 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av duloxetin på fatigue eftersom det består av endast en studie (Tabell 6.3).

6.2.12 Kroppsfunktioner – kognitiv och fysisk funktion

En studie med [56] 395 deltagare 530 ingår i analysen. Utfallet är mätt med Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ). Effekten av duloxetin 60–120 mg jämfört med placebo efter 12 veckors behandling är osäker: -1,10 (95% KI -2,35 till 0,15) (Tabell 6.3).

6.2.12.1 Värdering av resultatets tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av duloxetin på fatigue eftersom det består av endast en studie (Tabell 6.3).

6.2.13 Biverkningar

I den studie som undersökte duloxetin i den lägre dosen 30 mg per dag [55] rapporterade 64,5 procent i interventionsgruppen, jämfört med 51,6 procent i placebogruppern, någon biverkning (som illamående, muntorrhet, somnolens eller insomni). En högre andel deltagare i interventionsgruppen (9,0%) avbröt också studien på grund av biverkningar jämfört med placebogruppern (5,9%).

I den japanska studie som undersökte duloxetin i dosen 60 mg [54] per dag rapporterade 76,3 procent i interventionsgruppen någon biverkning jämfört med 62,8% i placebogruppern (som illamående eller andra symtom från mag-tarmkanalen, trötthet, huvudvärk eller över luftvägsinfektioner). Tre allvarigare incidenter, utan säkerställt samband med duloxetin, inträffade under studietiden, varav två av dem i interventionsgruppen: en leverskada och en lunginflammation. Andelen deltagare som avbröt studien på grund av biverkningar skiljde sig inte mellan jämförelsegrupperna (7,2% i interventionsgruppen jämfört med 7,7 procent i placebogruppern).

I studien som undersökte duloxetin i högre doser från 60 till 120 mg per dag [56] rapporterade 82,9 procent av deltagarna i interventionsgruppen någon biverkning jämfört 71,5 procent i placebogruppern. De symtom som rapporterades överensstämmer med övriga studier, men författarna beskriver också några av dem som av mer allvarlig karaktär i duloxetingruppen, som ett antal fall av förstoppning och av överdriven svettning. En allvarlig händelse inträffade i duloxetingruppen under studietiden (en ryggskada) jämfört med 6 i placebogruppern. Andelen deltagare som avbröt studien på grund av biverkningar var 15,6 procent i interventionsgruppen att jämföra med 9 procent i placebogruppern.

6.3 Sammanfattande resultattabeller

Tabell 6.3 Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av duloxetin 30–120 mg jämfört med placebo. Skillnad i förändring efter 12–14 veckors behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N=692 (2) RCT	-5,34 (-5,86 till -4,83)	⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av duloxetin
Livskvalitet						
<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N=804 (2) RCT	3,43 (2,05–4,81)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ³	Duloxetin 30–60 mg kan förbättra mental livskvalitet
	SF-36 Subskalor: Vitality, Social Functioning, Role-emotional, Mental health	N=386 (1) RCT	Resultaten för samtliga subskalor talar till fördel för duloxetin			
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N=804 (2) RCT	1,05 (-0,23 till 2,33)	⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ⁴ Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av duloxetin
	SF-36 Subskalor: physical functioning, Role-physical, Bodily pain, General health	N=386 (1) RCT	Resultaten för samtliga subskalor talar till fördel för duloxetin			
<i>Patientrapporterad global förändring</i>	Patient Global Impression of	N=692 (2)	0,42 (0,15–0,69)	⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹	Underlaget räcker inte för att bedöma

	Improvement (PGI-I)	RCT			Smärre brister (-2)	effekten av duloxetin
Kroppsfunktioner – smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	Brief Pain Inventory (BPI) - severity	N=1079 (3) RCT	-0,27 (-0,93 till 0,39)	⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Precision (-2) ⁴ Smärre brister (- 1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av duloxetin
<i>Smärtpåverkan</i>	Brief Pain Inventory (BPI) - Interference	N=1077 (3) RCT	-0,66 (-1,01 till - 0,31)	⊖⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Smärre brister (- 1) ³	Duloxetin 30– 60 mg kan minska smärtpåverkan
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	Beck Depression Inventory (BDI I respective II)	N=1190 (3) RCT	-1,96 (-2,93 till - 0,99)	⊖⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Smärre brister (- 1) ³	Duloxetin 30– 60 mg kan minska depressions– symtom
<i>Ångest</i>	Beck Anxiety Inventory (BAI)	N=815 (2) RCT	0,03 (-0,93 till 1,01)	⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Precision (-2) ⁴ Smärre brister (- 1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av duloxetin
<i>Fatigue</i>	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	N=530 (1) RCT	-0,8 (-1,35 till - 0,25)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av duloxetin
<i>Kognitiv och fysisk funktion</i>	Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ)	N=385 (1) RCT	-1,10 (-2,35 till 0,15)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av duloxetin

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlaget inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Högt bortfall i samtliga studier. Samtliga studier har sponsrats av tillverkaren av duloxetin.

² Endast 2 studier ingår i underlaget – fler studier kan visa andra resultat. Båda studier har utförts i länder med sjukvårdssystem som skiljer från det svenska.

³ Tre studier ingår i underlaget – fler studier kan visa andra resultat. Samtliga studier har utförts i länder med sjukvårdssystem som skiljer från det svenska.

⁴ Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

7. Läkemedlet pregabalin

Pregabalin är ett från början antiepileptiskt läkemedel, men används även för att behandla neuropatisk smärta och ångestsyndrom hos vuxna. Den rekommenderade startdosen, oavsett behandlingsorsak, är 150 mg per dag. Dosen kan höjas till 600 mg per dag om lägre doser inte ger önskat behandlingssvar.

7.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 7.1. Sammanfattning av resultaten för pregabalin 300–600 mg per dag jämfört med placebo

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖⊖
Livskvalitet	Psykisk livskvalitet	↔	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖
	Patientrapporterad global förändring	↑	⊖⊖
<i>Kroppsfunktioner – smärta</i>			
	Smärtintensitet	↑	⊖⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↑	⊖
	Sömnkvalitet	↑	⊖⊖
	Fatigue	↔	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med placebo; ↓ = försämring jämfört med placebo; ↔ = effekten riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Det vetenskapliga underlaget visar att pregabalin 300 till 600 mg per dag kan minska fibromyalgisymtom och smärta, öka sömnkvalitet och leda till en upplevd förbättring hos personer hos personer med fibromyalgi efter cirka 12 veckors behandling (Tabell 7.1). Men resultatens tillförlighet är begränsad och den uppmätta effektstorleken på fibromyalgisymtom är så liten att den saknar klinisk betydelse[53]. Utfallen har mätts efter behandling i doserna 300, 450 eller 600 mg per dag, men det går inte att utläsa någon dos-respons-effekt (att en högre dos leder till ett bättre utfall) av resultaten. Underlaget räcker inte för att avgöra om pregabalin påverkar livskvalitet mätt enligt SF-36, depressiva symtom eller fatigue vid fibromyalgi.

I de studier som ingår i underlaget rapporterade en högre andel av de deltagare som behandlades med pregabalin biverkningar jämfört med de som fick placebo, vanligast var

huvudvärk och yrsel. Andelen deltagare som rapporterade biverkningar var dessutom högre bland de som fick högre doser pregabalin. Fler deltagare i pregabalingrupperna avbröt behandlingen i förtid jämfört med dem i placebogrupperna.

De doser som har undersökts i studierna överensstämmer med de som används vid behandling av fibromyalgi inom svensk sjukvård, men omfattar inte den lägre dos som rekommenderas vid behandlingsstart och som också kan räcka för optimal effekt: 150 mg per dag.

Underlaget består av enbart tre studier, varav två med en kortare behandlings- och uppföljningslängd än vad som är vanligt vid behandling av fibromyalgipatienter. Fler studier med längre uppföljning hade kunnat ge mer tillförlitliga resultat och bättre kunskap om effekten även efter en längre tids behandling.

7.2 Pregabalin jämfört med placebo

7.2.1 Beskrivning av ingående studier

Tre RCT-studier ingår i underlaget [57-59]. Samtliga har finansierats av läkemedelsföretag som tillverkar pregabalin. En av studierna är utförd i Japan [57], en i USA [58] och en vid studiecentra i Europa, Nord- och Sydamerika, Asien samt Australien [59]. Deltagarna har i samtliga fall varit vuxna personer från 18 år med fibromyalgi enligt diagnoskriterierna ACR 1990. I samtliga studier ställdes även krav på en smärtintensitet motsvarande 4 på den 11-gradiga NRS-skalan eller 40 på en 100-gradig VAS-skala. Andelen kvinnor var cirka 85 procent i den japanska studien och över 90 procent i de övriga. Deltagarantalet varierade mellan omkring 500 och 750 personer i studierna, och bortfallet var mellan 17 och 32 procent.

Man har undersökt pregabalin i tre doser: i två studier har deltagarna behandlats med 300, 450 eller 600 mg per dag [58, 59], och i den tredje med 300 eller 450 mg per dag efter optimalt behandlingssvar och tolerans [57]. Studierna har inletts med två till tre veckors titrering av pregabalindosen, varefter effekterna mätts efter 12 veckors behandling med måldosen. Kontrollgrupperna har behandlats med placebo.

7.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De utfall som undersökts är fibromyalgissymtom mätt med FIQ, fysisk och psykisk livskvalitet, smärta, sömnkvalitet och global förändring mätt med PGI-I. Vi redogör också för

för de biverkningar som rapporterats i studierna. Alla utfall har mätts som skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebo efter 12 veckors behandling.

Resultatredovisningen är indelad efter utfall och därefter dos pregabalin: 1) en övergripande analys av effekterna av 300–600 mg per dag, 2) effekterna av pregabalin 300 mg per dag, 3) effekterna av pregabalin 450 mg per dag och 4) effekterna av pregabalin 600 mg per dag.

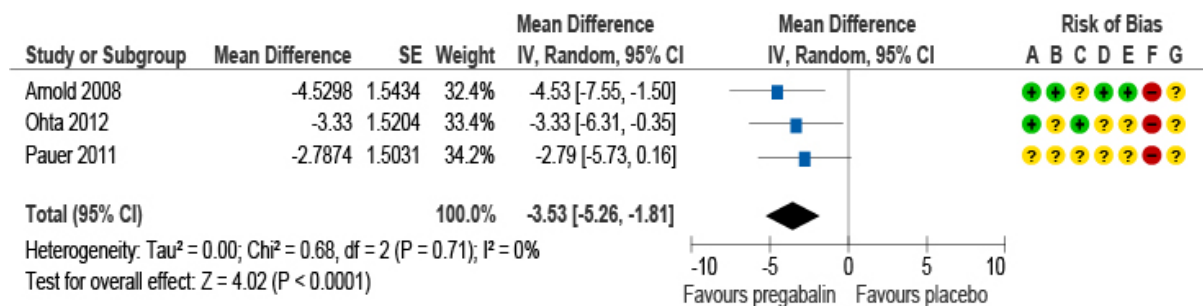
7.2.3 Fibromyalgisymtom

Tre studier med sammanlagt 1973 deltagare ingår i underlaget [57-59]. Fibromyalgisymtom är i samtliga studier mätt med FIQ.

7.2.3.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Samtliga studier ingår i underlaget. Resultaten indikerar liknande effektstorlekar till fördel för pregabalin i alla (-4,53 till -2,79 på FIQ-skalan jämfört med placebo). Efter sammanvägning var skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna -3,53 (95% KI -5,26 till -1,81) på FIQ-skalan – till fördel för pregabalin jämfört med placebo (Figur 7.2.3.1 och Tabell 7.3.a).

Figur 7.2.3.1. Fibromyalgisymtom: Effekten av pregabalin 300–600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling.



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

7.2.3.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Två studier med sammanlagt 734 deltagare ingår i underlaget [58, 59]. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna -2,03 (95% KI -4,62 till 0,55). Resultatet talar till fördel för pregabalin men är inte statistiskt säkerställt (Figur 7.3.2.4 och Tabell 7.3.b).

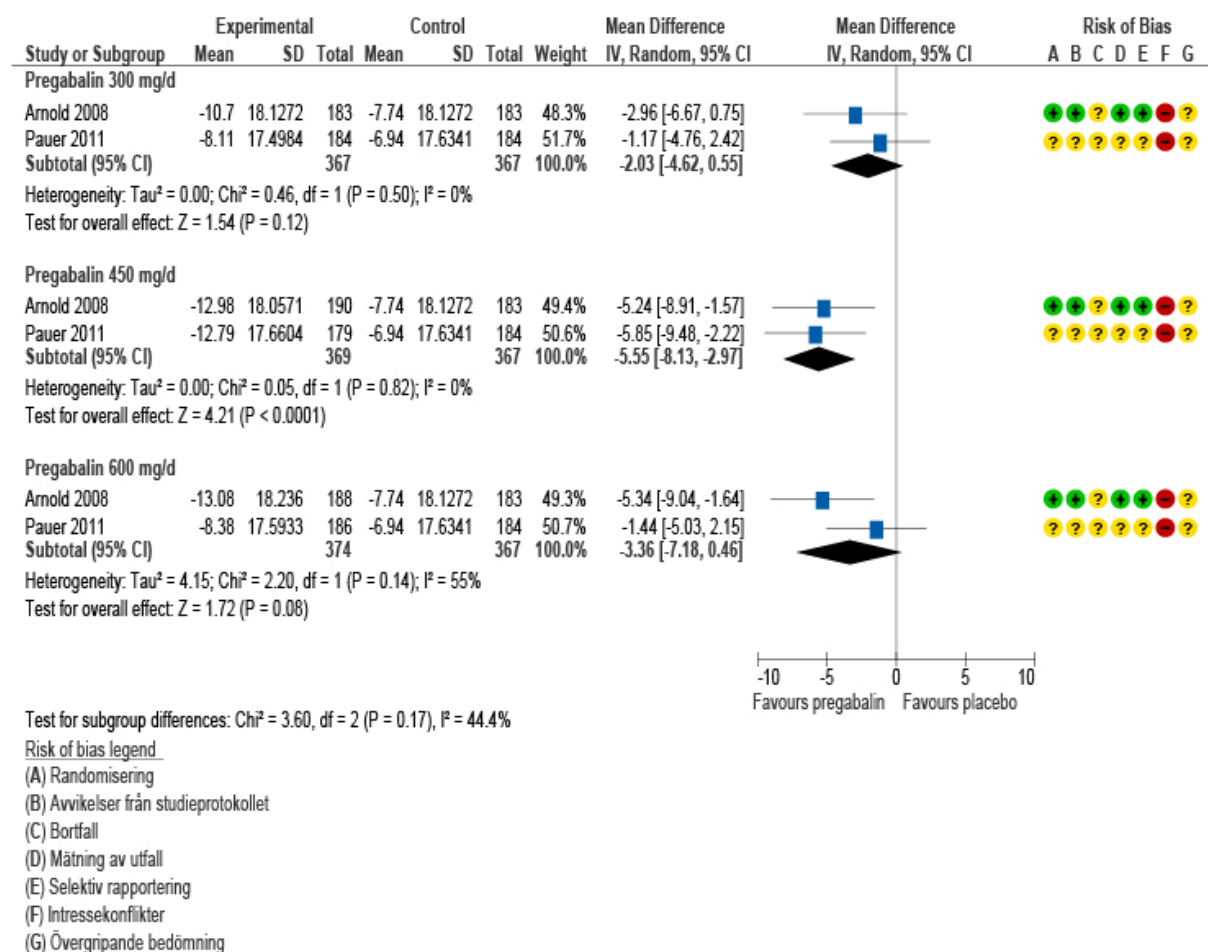
7.2.3.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

Två studier med 736 deltagare ingår i underlaget [58, 59]. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna -5,55 (95% KI -8,13 till -2,97) på FIQ-skalan – till fördel för pregabalin (Figur 7.3.2.4 och Tabell 7.3.c).

7.2.3.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

Två studier med 741 deltagare som ingår i analysen[58, 59]. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna -3,36 (95% KI -7,18 till 0,46) på FIQ-skalan. Resultatet talar till fördel för pregabalin men är inte statistiskt säkerställt (Figur 7.3.2.4 och Tabell 7.3.d).

Figur 7.2.3.4. Fibromyalgisymtom: Effekten av pregabalin 300, 450 eller 600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling.



7.2.3.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag): Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av högt bortfall i två studier och för att studierna finansierats av tillverkaren av pregabalin) och för att underlaget består av få studier. Vår bedömning är att pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag) minskar fibromyalgisymtom. Resultat har dock låg tillförlitlighet (Tabell 7.3.a).

Pregabalin i dosen 450 mg per dag: Vid evidensgraderingen av resultatet har vi gjort motsvarande avdrag som för samtliga kliniska behandlingsdoser. Vår bedömning är att pregabalin i dosen 450 mg per dag minskar fibromyalgi (Tabell 7.3.c). Resultatet har dock låg tillförlitlighet. *Pregabalin i doserna 300 respektive 600 mg per dag:* Resultaten, som hämtats

från enbart de två studier som undersökt behandlingsdoserna, är inte statistiskt säkerställda. Underlaget räcker därför inte för att bedöma effekten av de specifika behandlingsdoserna 300 respektive 600 mg per dag (Tabell 7.3.a och Tabell 7.3.d).

7.2.4 Livskvalitet – psykisk livskvalitet

Två studier med sammanlagt 1 240 deltagare ingår i underlaget [57, 58]. Studierna har mätt utfallet med SF-36, i den ena med Mental Components summary [58], och i den andra med de delskalor som utgör Mental Components summary-skalorna [57]. Resultaten har därför vägts samman narrativt.

7.2.4.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Båda studier indikerar en effekt till fördel för pregabalin – men den är osäker (Tabell 7.2.4.1 och Tabell 7.3.a).

Tabell 7.2.4.1. Psykisk livskvalitet: Effekten av pregabalin 300–600 mg per dag. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebo efter 12 veckors behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning*
Arnold 2008	Mental components summary	1,67 (-0,11 till 3,45)	↑
Ohta 2012	Vitality	4,42 (1,04 till 7,80)	↑*
	Social functioning	1,59 (-2,23 till 5,41)	↑
	Role-emotional	-0,23 (-4,00 till 3,54)	↓
	Mental health	2,64 (-0,08 till 5,311)	↑

*↑ visar ett bättre hälsoutfall i pregabalingruppen jämfört med placebogruppen och ↓ ett sämre. En asterisk intill pilen markerar ett statistiskt säkerställt resultat ($p < 0,05$)

7.2.4.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

En studie med 364 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan pregabalin 300 mg och placebogruppen var 0,67. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (95% KI - 1,46 till 2,81) (Tabell 7.3.b).

7.2.4.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

En studie med 372 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan pregabalin 450 mg och placebogrupperna var 0,53. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (95% KI - 0,58 till 3,63) (Tabell 7.3.c).

7.2.4.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

En studie med 370 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan pregabalin 600 mg och placebogrupperna var 2,78. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (95% KI - 0,67 till 4,89) (Tabell 7.3.d).

7.2.4.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag): Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för bristande precision (flertalet resultat har inte uppnått statistisk signifikans med $p < 0,05$) och för brister i studiernas tillförlitlighet (för högt bortfall och för att studierna har finansierats av tillverkaren av pregabalin). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om behandling med pregabalin i kliniskt relevanta doser (från 300 till 600 mg) per dag förbättrar psykisk livskvalitet (Tabell 7.3.a).

Pregabalin i doserna 300, 450 respektive 600 mg per dag: Eftersom samtliga underlag består av enbart en studie har vi gjort bedömningen att de inte räcker för att uttala sig om effekten för de specifika behandlingsdoserna (Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

7.2.5 Livskvalitet – fysisk livskvalitet

Två studier med sammanlagt 1 240 deltagare ingår underlaget [57, 58]. Studierna har mätt utfallet med SF-36, i den ena med Physical Components summary [58], men i den andra med de delskalor som utgör Physical Components summary-skalorna [57]. Resultaten har därför vägts samman narrativt.

7.2.5.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Båda studier indikerar en effekt till fördel för pregabalin – men den är osäker (Tabell 7.2.5.1 och Tabell 7.3.a).

Tabell 7.2.5.1. Fysisk livskvalitet: Effekten av pregabalin 300–600 mg per dag. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebo efter 12 veckors behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning
Arnold 2008	Physical components summary	0,411 (-0,21 till 1,03)	↑
Ohta 2012	Physical functioning	4,29 (1,70 till 6,88)	↑*
	Role-physical	1,68 (-1,93 till 5,29)	↑
	Bodily pain	2,15 (-0,81 till 5,10)	↑
	General health	1,83 (-0,54 till 4,19)	↑

*↑ visar ett bättre hälsoutfall i pregabalingruppen jämfört med placebogruppen och ↓ ett sämre. En asterisk intill pilen markerar ett statistiskt säkerställt resultat ($p < 0,05$).

7.2.5.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

En studie med 364 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan pregabalin 300 mg och placebogrupperna var 0,12. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (0,12 och 95% KI -1,37 till 1,61) (Tabell 7.3.b).

7.2.5.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

En studie med 372 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan pregabalin 450 mg och placebogrupperna var 0,79. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (95% KI -0,69 till 2,27) (Tabell 7.3.c).

7.2.5.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

En studie med 370 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan pregabalin 300 mg och placebogrupperna var 0,30. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (95% KI -1,17 till 1,78) (Tabell 7.3.d).

7.2.5.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag): Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för bristande precision (flertalet resultat har inte uppnått statistisk signifikans med $p < 0,05$), för brister i studiernas tillförlitlighet (för högt bortfall och för att studierna har finansierats av tillverkaren av pregabalin). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om behandling med pregabalin i kliniskt relevanta doser (från 300 till 600 mg) per dag förbättrar fysisk livskvalitet (Tabell 7.3.a).

Pregabalin i doserna 300, 450 respektive 600 mg per dag: Eftersom samtliga underlag består av enbart en studie har vi gjort bedömningen att de inte räcker för att uttala sig om effekten för de specifika behandlingsdoserna (Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

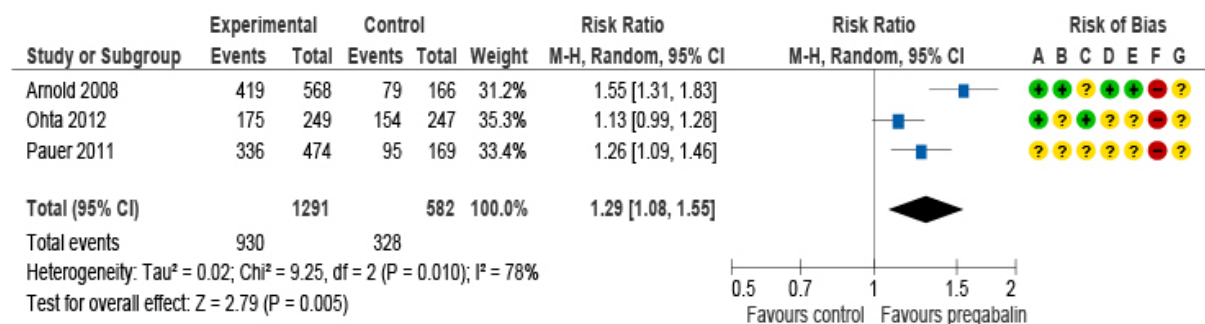
7.2.6 Livskvalitet – patientrapporterad global förändring

Tre studier med sammanlagt 1 873 deltagare ingår i underlaget [57-59]. Symptomförändring är mätt med Patient Global Impression of Change (PGIC) och utfallet har dikotomiserats så att svarsalternativ som anger förbättring har räknats som en händelse. Analyserna omfattar endast deltagare som fortfarande deltog vid studiens endpoint.

7.2.6.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Samtliga tre studier ingår i analysen. Det sammanvägda resultatet visar en relativ risk på 1,29 (95% KI 1,08 till 1,55) – det vill säga en 29 procent större chans till förbättring – i pregabalingrupperna jämfört med placebogrupperna avseende självskattad global förbättring mätt med PGI-I (Figur 7.2.6.1 och Tabell 7.3.a).

Figur 7.2.6.1. Global förbättring: Effekten av pregabalin 300–600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling, mätt PGI-I. Utfallet är dikotomiserat så att en positiv förändring utgör en händelse.



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

7.2.6.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Två studier med sammanlagt 659 deltagare ingår i underlaget [57, 58]. Det sammanvägda resultatet visar en relativ risk på 1,29 (95% KI 1,06 till 1,57) – det vill säga 29 procent större chans till förbättring – i pregabalingrupperna jämfört med placebogrupperna avseende självskattad global förbättring mätt med PGI-I (Figur 7.2.6.4 och Tabell 7.3.b).

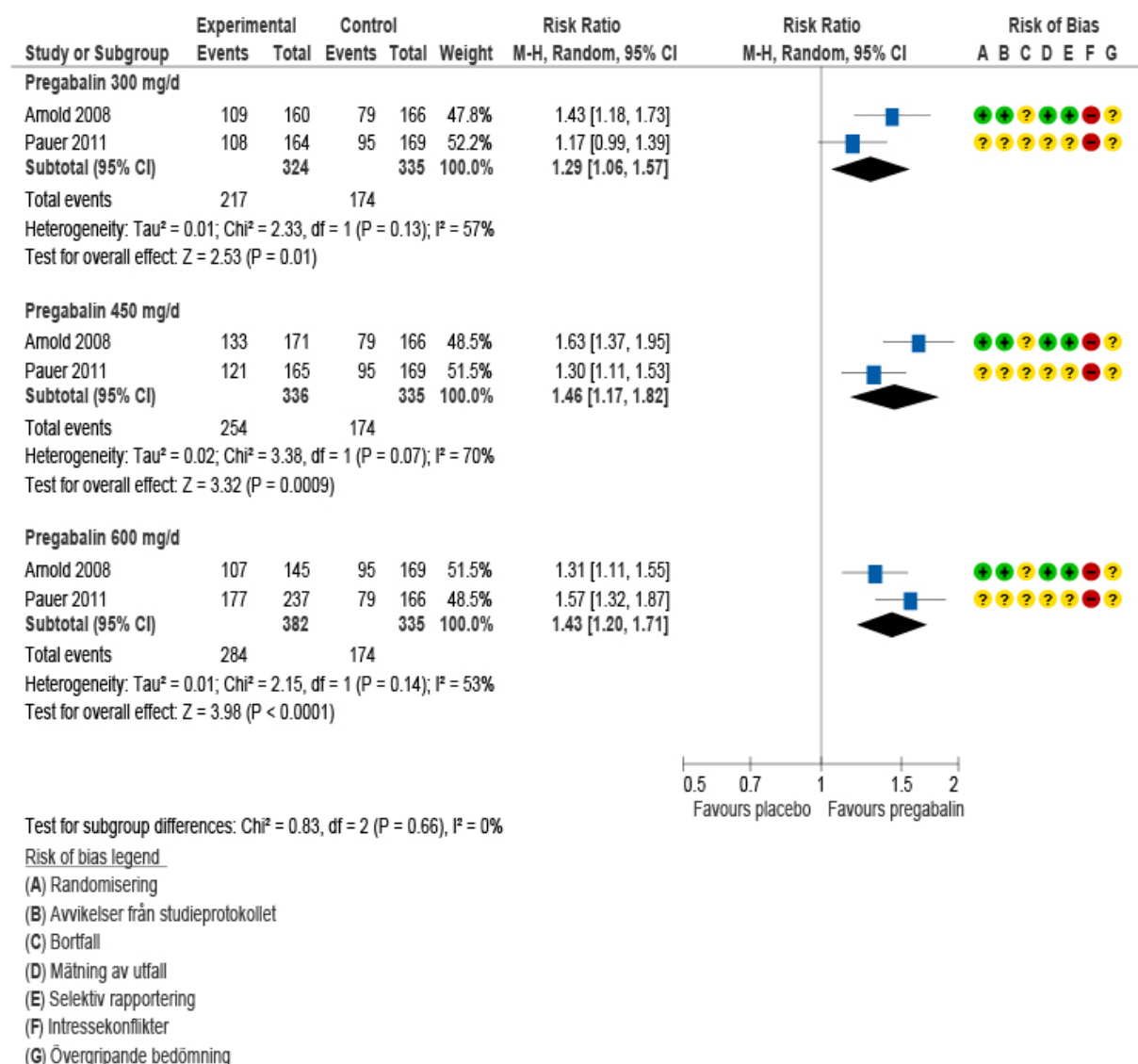
7.2.6.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

Två studier med sammanlagt 671 deltagare ingår i underlaget [57, 58]. Det sammanvägda resultatet visar en relativ risk på 1,46 (95% KI 1,17 till 1,82) – det vill säga 46 procent större chans till förbättring – i pregabalingrupperna jämfört med placebogrupperna avseende självskattad global förbättring mätt med PGI-I (Figur 7.2.6.4 och Tabell 7.3.c).

7.2.6.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

Två studier med sammanlagt 717 deltagare ingår i underlaget [57, 58]. Det sammanvägda resultatet visar en relativ risk på 1,43 (95% KI 1,20 till 1,71) – det vill säga 43 procent större chans till förbättring – i pregabalingrupperna jämfört med placebogrupperna avseende självskattad global förbättring mätt med PGI-I (Figur 7.2.6.4 och Tabell 7.3.d).

Figur 7.2.6.4. Global förbättring: Effekten av pregabalin 300, 450 eller 600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling, mätt PGI-I. Utfallet är dikotomiserat så att en positiv förändring utgör en händelse.



7.2.6.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag): Vid evidensgraderingen vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (högt bortfall i två studier, studierna har finansierats av tillverkaren av pregabalin, det saknas en analys av bortfallet) och för att enbart tre studier ingår i underlaget (fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att pregabalin 300–600 mg per dag ger en global förbättring enligt patientens skattning, men att resultatet har låg tillförlitlighet (Tabell 7.3.a).

Pregabalin i doserna 300, 450 respektive 600 mg per dag: Vid evidensgraderingen av underlagen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (för högt bortfall och för att båda studier har finansierats av tillverkaren av pregabalin) samt för att enbart två studier ingår i underlaget (fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att behandling med pregabalin i doserna 300, 450 och 600 mg alla bidrar till en global förbättring enligt patientens skattning, men att resultaten har låg tillförlitlighet (Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

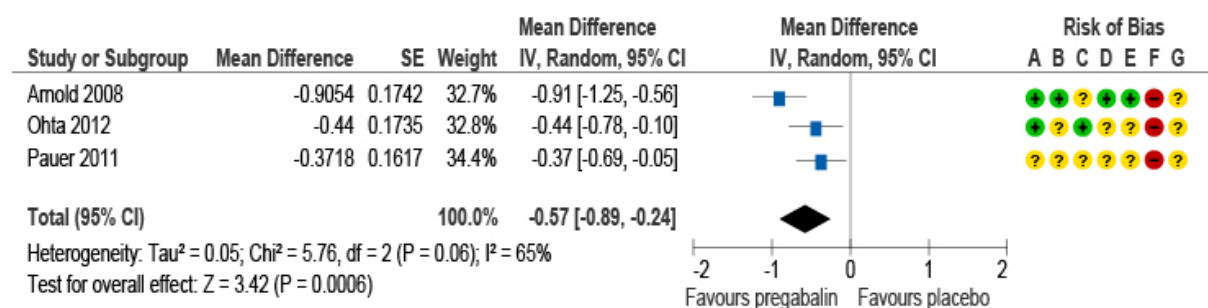
7.2.7 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

Tre studier med sammanlagt 1 976 deltagare ingår i underlaget [57-59]. Smärtintensitet är mätt med en 11-gradig Numerical rating scale (NRS).

7.2.7.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Samtliga studier pekar mot en effekt till fördel för pregabalin. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna -0,57 (95% KI -0,89 till -0,24) på NRS-skalan – till fördel för pregabalin (Figur 7.2.7.1 och Tabell 7.3.a).

Figur 7.2.7.1. Smärtintensitet: Effekten av pregabalin 300–600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling, mätt med 11-gradig NRS.



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

7.2.7.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Två studier med sammanlagt 740 deltagare ingår i underlaget [58, 59]. Båda studier pekar mot en effekt till fördel för pregabalin. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan pregabalin 300 mg och placebogrupporna -0,51 (95% KI -0,88 till -0,14) på NRS-skalan – till fördel för pregabalin (Figur 7.2.7.4 och Tabell 7.3.b).

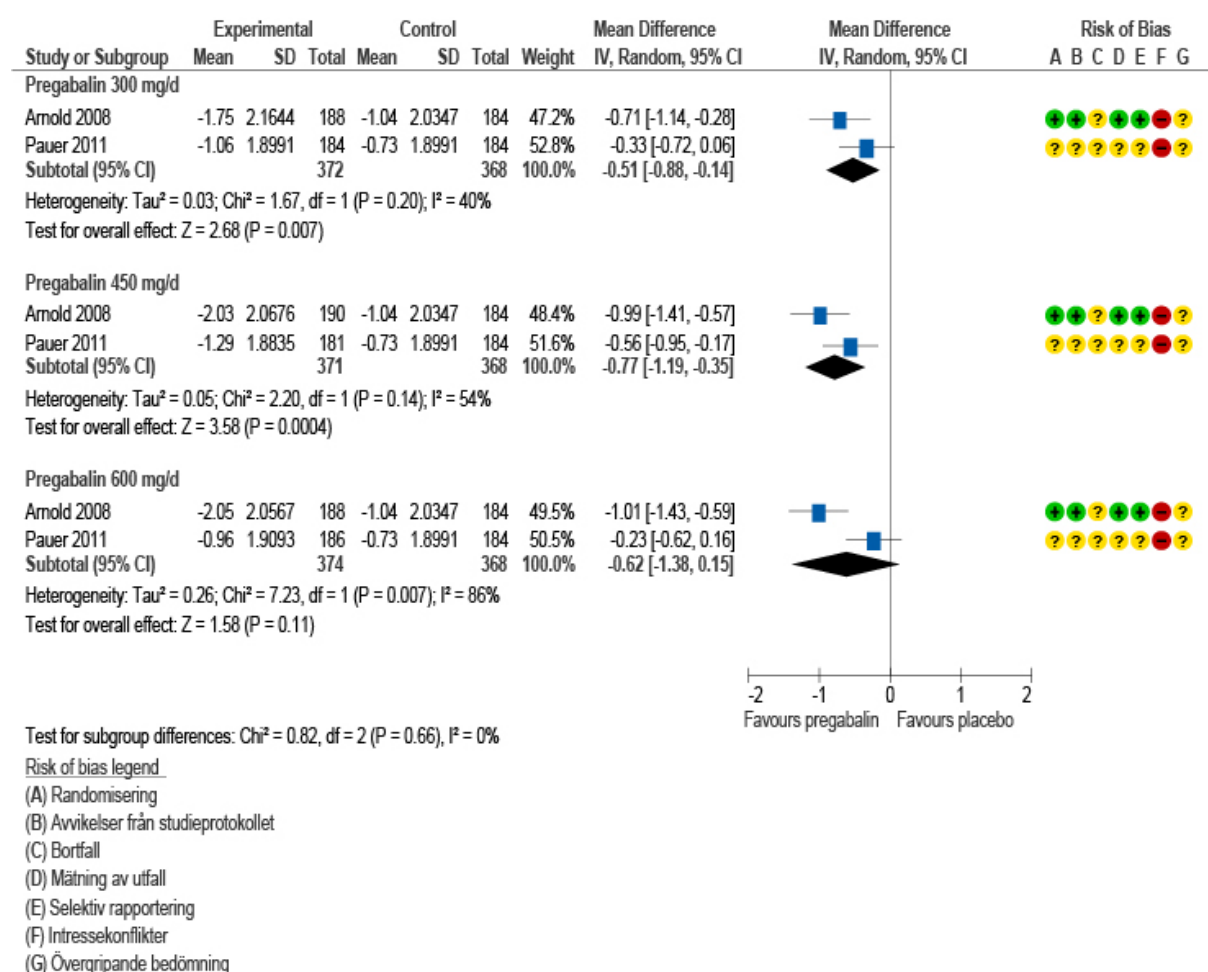
7.2.7.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

Två studier med sammanlagt 739 deltagare i analysen [58, 59]. Båda studier pekar mot en effekt till fördel för pregabalin. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan pregabalin 450 mg och placebogrupporna -0,77 (95% KI -1,19 till -0,35) på NRS-skalan – till fördel för pregabalin (Figur 7.2.7.4 och Tabell 7.3.c).

7.2.7.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

Två studier med sammanlagt 742 deltagare ingår i underlaget [58, 59]. Båda studier pekar mot en effekt till fördel för pregabalin. I det sammanvägda effektmåttet var skillnaden i förändring mellan pregabalin 600 mg och placebogrupporna -0,62. Skillnaden var inte statistiskt säkerställd (95% KI -1,38 till 0,15) (Figur 7.2.7.4 och Tabell 7.3.d).

Figur 7.2.7.4. Smärtintensitet: Effekten av pregabalin 300, 450 eller 600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling, mätt med 11-gradig NRS.



7.2.7.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag): Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet (för högt bortfall i studier och för att studierna finansierats av tillverkaren av pregabalin) och för att enbart tre studier ingår i underlaget (fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att pregabalin 300 till 600 mg per dag minskar smärta, men att resultatet har låg tillförlitlighet (Tabell 7.3.a).

Pregabalin i dosen 450 mg per dag: Vid evidensgraderingen har vi motsvarande avdrag som för pregabalin 300 till 600 mg per dag. Vår bedömning är att pregabalin i dosen 450 mg per dag minskar smärta, men att resultatet har låg tillförlitlighet (Tabell 7.3. c). *Pregabalin i doserna 300 respektive 600 mg per dag:* Vid evidensgraderingen har vi gjort motsvarande avdrag som ovan men dessutom för brister i överrensstämmelse mellan studierna och för

dosen 600 mg per dag även för resultatens precision. Vår bedömning är att underlagen inte räcker för att uttala sig om effekten av pregabalin i de specifika doserna 300 respektive 600 mg per dag på smärtintensitet (Tabell 7.3.b och Tabell 7.3.d).

7.2.8 Kroppsfunktioner – depression

Enbart en studie med 743 deltagare ingår i underlaget [58]. Depression är mätt med delskalan för depression i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

7.2.8.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Antalet deltagare i analysen är 743. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,15 (95% KI -0,7 till 0,39) på depressionsskalan i HADS. Resultatet talar till fördel för pregabalin, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.a).

7.2.8.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 743. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var 0,14 (95% KI -0,05 till 0,79) på depressionsskalan i HADS. Resultatet talar till nackdel för pregabalin, är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.b).

7.2.8.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 372. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,32 (95% KI -0,96 till 0,33) på depressionsskalan i HADS. Resultatet talar till fördel för pregabalin, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.c).

7.2.8.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 371. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,29 (95% KI -0,93 till 0,36) på depressionsskalan i HADS. Resultatet talar till fördel för pregabalin, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.d).

7.2.8.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Eftersom samtliga resultat har hämtats från enbart en studie har vi gjort bedömningen att de inte räcker för att uttala oss om effekten av pregabalin på depression (Tabell 7.3.a, Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

7.2.9 Kroppsfunktioner – ångest

En studie med 743 deltagare ingår i underlaget [58]. Ångest är mätt med delskalan för ångest i Hospital Anxiety and Depression scale (HADS).

7.2.9.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Antalet deltagare i analysen är 743. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,63 (95% KI -1,17 till -0,1) på delskalan för ångest i HADS – till fördel för pregabalin jämfört med placebo (Tabell 7.3.a).

7.2.9.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 366. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,62 (95% KI -1,25 till -0,01) på delskalan för ångest i HADS – till fördel för pregabalin jämfört med placebo (Tabell 7.3.b).

7.2.9.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 366. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,62 (95% KI -1,25 till -0,01) på delskalan för ångest i HADS – till fördel för pregabalin jämfört med placebo (Tabell 7.3.c).

7.2.9.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 366. Skillnaden i förändring mellan pregabalin och placebogrupperna var -0,79 (95% KI -1,41 till -0,16) på delskalan för ångest i HADS – till fördel för pregabalin jämfört med placebo (Tabell 7.3.d).

7.2.9.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Eftersom samtliga resultat har hämtats från enbart en studie har vi gjort bedömningen att de inte räcker för att uttala oss om effekten av pregabalin på depression (Tabell 7.3.a, Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

7.2.10 Kroppsfunktioner – sömnkvalitet

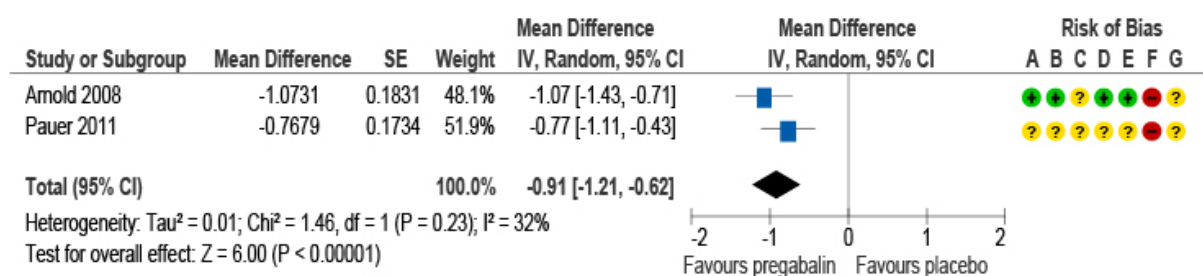
Tre studier med sammanlagt 1 977 deltagare ingår i underlaget [57-59]. I en av studierna har deltagarna fått pregabalin i dosen 300 eller 450 mg per dag efter behandlingssvar och tolerans

[57]. I två studier har deltagare behandlats med doserna 300, 450 eller 600 mg pregabalin per dag [58, 59]. Sömnkvalitet är mätt med mätt med sömndagbok (på NRS-skalan) [58, 59] respektive *sleep problems index* från MOS – Sleep scale [57]. Resultat från den studie som mätt utfallet med MOS – Sleep scale har vägts in narrativt.

7.2.10.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Samtliga tre studier ingår i analysen. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna i de studier som vägdes samman kvantitativt var -0,91 (95% KI -1,21 till -0,62) på NRS-skalan – till fördel för pregabalin jämfört med placebo. I den studie som vägts in narrativt var skillnaden -2,99 (95% KI -5,65 till -0,33) på *sleep problems index* från MOS, även det till fördel för pregabalin (Figur 7.2.10.1 och Tabell 7.3.a).

Figur 7.2.10.1 Sömnkvalitet: Effekten av pregabalin 300–600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling, mätt med 11-gradig NRS.



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

7.2.10.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Två studier med sammanlagt 734 deltagare i underlaget [58, 59]. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -0,62 (95% KI -0,92 till -0,31) på NRS-skalan – till fördel för pregabalin (Figur 7.2.10.4 och Tabell 7.3.b).

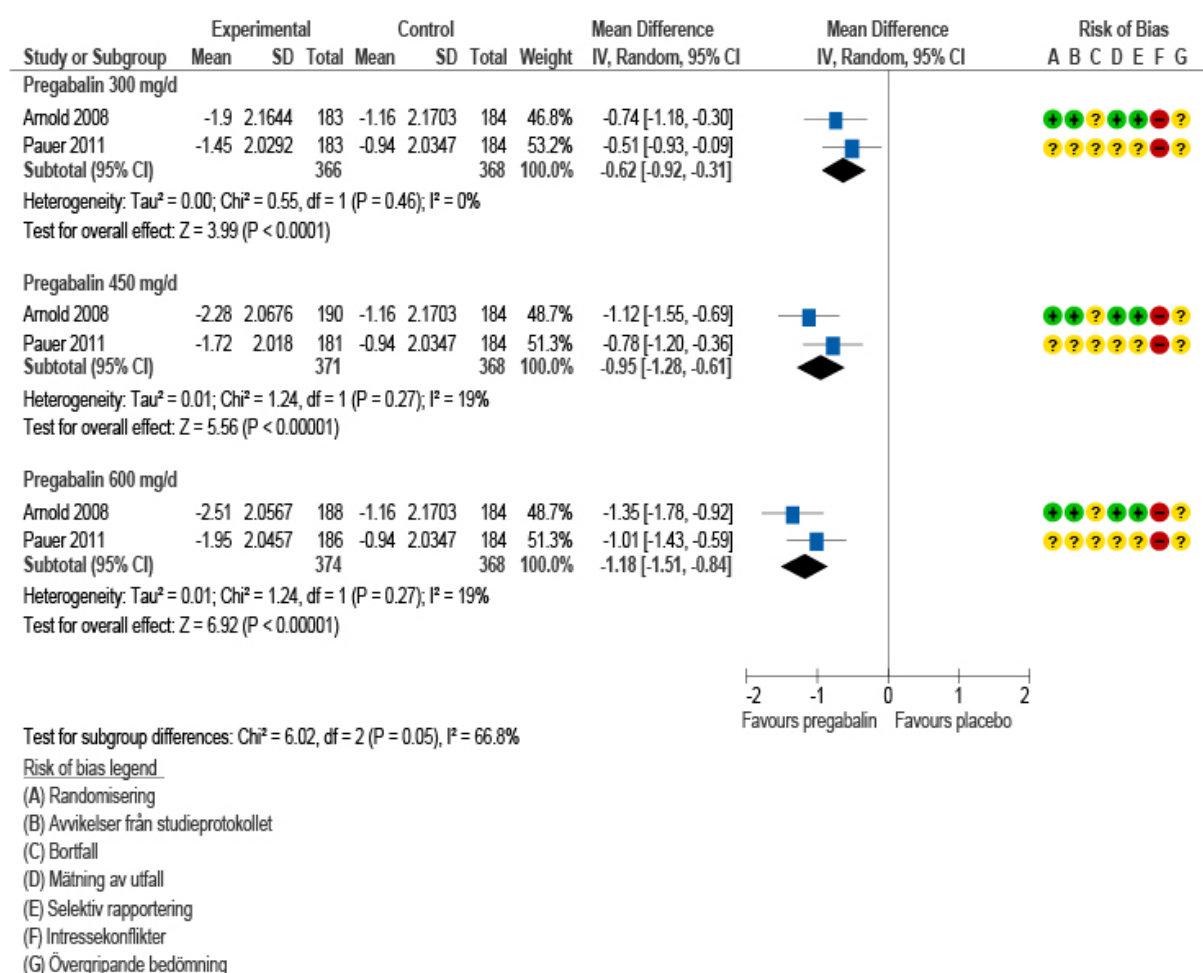
7.2.10.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

En studie med 362 deltagare ingår i analysen [58]. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -0,95 (95% KI -1,28 till -0,61) – till fördel för pregabalin (Figur 7.2.10.4 och Tabell 7.3.c).

7.2.10.4 Effekten av pregabalin 600 mg per dag

Två studier med sammanlagt 742 deltagare ingår i underlaget [58, 59]. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -1,18 (95% KI -1,51 till -0,84) – till fördel för pregabalin (Figur 7.2.10.4 och Tabell 7.3.d).

Figur 7.2.10.4. Sömnkvalitet: Effekten av pregabalin 300, 450 eller 600 mg per dag jämfört med placebo. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 veckors behandling, mätt med 11-gradig NRS.



7.2.10.5 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag): Vid evidensgraderingen har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet (högt bortfall och två studier har finansierats av tillverkaren av pregabalin) och för att enbart tre studier ingår i underlaget (fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är behandling med pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser från 300 till 600 mg per dag förbättrar sömnkvalitet, men resultatet har låg tillförlitlighet (Tabell 7.3.a).

Pregabalin i doserna 300, 450 respektive 600 mg per dag: Vid evidensgraderingen har vi för samtliga tre doser gjort motsvarande avdrag som ovan. Vår bedömning är att pregabalin 300, 450 eller 600 mg samtliga förbättrar sömnkvalitet, men resultaten har låg tillförlitlighet (Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

7.2.11 Kroppsfunktioner – fatigue

En studie ingår i underlaget med 737 deltagare ingår i underlaget. Deltagarna har behandlats med pregabalin i doserna 300, 450 eller 600 mg per dag [58]. Fatigue är mätt med Multidimensional Assessment of Fatigue Global Index.

7.2.11.1 Effekten av pregabalin i kliniskt relevanta behandlingsdoser (från 300 till 600 mg per dag)

Antalet deltagare i analysen är 737. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -1,28 (95% KI -2,88 till 0,32). Resultatet talar till fördel för pregabalin men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.a).

7.2.11.2 Effekten av pregabalin 300 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 362. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -0,92 (95% KI -2,83 till 1,00). Resultatet talar till fördel för pregabalin men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.b).

7.2.11.3 Effekten av pregabalin 450 mg per dag

Antalet deltagare i analysen är 369. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -1,41 (95% KI -3,31 till 0,49). Resultatet talar till fördel för pregabalin men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.c).

7.2.11.4 *Effekten av pregabalin 600 mg per dag*

Antalet deltagare i analysen är 368. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -1,50 (95% KI -3,40 till 0,39). Resultatet talar till fördel för pregabalin men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 7.3.d).

7.2.11.5 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Eftersom samtliga resultat har hämtats från enbart en studie har vi gjort bedömningen att de inte räcker för att uttala oss om effekten av pregabalin på depression (Tabell 7.3.a, Tabell 7.3.b, Tabell 7.3.c och Tabell 7.3.d).

7.2.11.6 *Långtidsuppföljning*

En studie har rapporterat behandlingseffekter efter en längre tids open-labeluppföljning [57, 60]. Studien rapporterar att effekten av behandlingen på utfallen smärtintensitet, förbättring av fibromyalgisymtom mätt med FIQ total score och sömnpåverkan mätt med MOS Sleep Scale kvarstod under de 52 veckor deltagarna följdes.

7.2.12 Biverkningar

I den multinationella studie där deltagarna randomiserades till 300, 450 eller 600 mg pregabalin per dag [59] rapporterade 85 procent av deltagarna någon form av biverkning. Andelen som rapporterade biverkningar ökade med dosering och var 92 procent i den grupp behandlades pregabalin 600 mg per dag (jämfört med 73% i placebogruppen). Vanligast var yrsel (43% i pregabalin jämfört med 15% i placebogruppen) och trötthet (15 respektive 6 procent i pregabalin och placebogruppen). Arton deltagare, varav 14 i pregabalingruppen, rapporterade allvarliga biverkningar: i ett fall sänktes behandlingsdosen medan 9 deltagare avbröt behandlingen – en av dem på grund av bröstsmärtor som bedömdes kopplade till pregabalin. Den totala andelen som avbröt studien på grund av biverkningar ökade med ökande dos och var 11 procent i placebogruppen att jämföra med 11, 19 och 20 procent för de grupper som behandlades med 300, 450 respektive 600 mg per dag.

I den amerikanska studie som också undersökte pregabalin i doserna 300, 450 och 600 mg pregabalin per dag [58] rapporterade 82 procent av deltagarna någon biverkning. Förekomsten av biverkningar ökade med högre behandlingsdos och var 88 procent i gruppen som fick 600 mg per dag jämfört med 81 i den som fick 300 mg och 72 procent i den som fick placebo.

Mest frekvent var yrsel (36% i pregabalin och 8% i placebogrupper) och trötthet (18% i pregabalin och 4% i placebogrupper). Åtta deltagare, jämnt fördelade över samtliga grupper, inklusive placebo, rapporterade allvarliga biverkningar, men ingen av dem bedömdes ha någon koppling till behandlingen. Andelen som avbröt sitt deltagande till följd av biverkningar ökade med ökande behandlingsdos och var 16 procent i gruppen som fick 300 mg och 26 procent i den som fick 600 mg, att jämföra med 12 procent i placebo-gruppen.

Den japanska studien behandlade med antingen pregabalin 300 mg eller 450 mg per dag efter behandlingssvar och tolerans [57]. I den rapporterade 90 procent i pregabalingruppen jämfört 71 procent placebogrupper någon biverkning. Även i den studien var yrsel (30% i pregabalin och 6% i placebogrupper) och trötthet (46 respektive 18% i pregabalin och placebogrupperna) mest frekvent rapporterade. Fler i pregabalin (10%) jämfört med placebogrupper (4%) avbröt behandlingen. Efter den inledande RCT-fasen följdes deltagarna under ytterligare 52 veckor i en openlabel fas [60]. Under den perioden rapporterade 84 en biverkning som också bedömdes vara relaterad till behandlingen. Ingen av biverkningarna bedömdes som allvarlig, men 3 procent av deltagarna avbröt studien och 14 procent avbröt behandlingen tillfälligt minskade behandlingsdosen. Trötthet och yrsel var fortsatt de vanligaste biverkningarna som drabbade ungefär en fjärdedel av deltagarna.

7.3 Sammanfattande resultattabell

Tabell 7.3.a Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av pregabalin 300–600 mg per dag jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgi-symtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N= 1 973 (3) RCT	MD: -3,53 (-5,26 till -1,81)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ²	Pregabalin 300–600 mg per dag kan förbättra fibromyalgi-symtom
Livskvalitet						
<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N= 742 (1) RCT	MD: 1,67 (-0,11 till 3,45)	⊖	Studie-kvalitet (-1) ³ Precision (-2) ⁴	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
	SF-36 Subskalor:	N=498	Resultaten för tre av			

	Vitality, Social Functioning, Role-emotional, Mental health	(1) RCT	fyra subskalor talar till fördel för pregabalin			
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N= 742 (1) RCT	MD: 0,411 (-0,21 till 1,03)	⊖	Studie-kvalitet (-1) ³ Precision (-2) ⁴	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
	SF-36 Subskalor: physical functioning, Role-physical, Bodily pain, General health	N= 498 (1) RCT	Resultaten för samtliga subskalor talar till fördel för pregabalin			
<i>Patienttrapp orterad global förändring</i>	Patient Global Impression of Change (PGI-C)	N= 1 873 (3) RCT	MD: 1,29 (1,08 till 1,55)	⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ^{2, 3, 4}	Pregabalin 300–600 mg per dag kan ge global förbättring
Kroppsfunktioner – smärta						
<i>Smärt-intensitet</i>	Smärtdagbok, 11-gradig NRS	N= 1 976 (3) RCT	MD: -0,57 (-0,89 till -0,24)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ²	Pregabalin 300–600 mg per dag kan minska smärt-intensitet
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression total	N= 743 (1) RCT	MD: -0,15 (-0,7 till 0,39)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Ångest</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety total	N= 743 (1) RCT	MD: -0,63 (-1,17 till -0,1)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Sömnkvalitet</i>	Sömndagbok, 11-gradig NRS	N= 1 479 (2) RCT	MD: -0,91 (-1,21 till -0,62)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ²	Pregabalin 300–600 mg per dag kan förbättra sömn-kvalitet
	MOS overall sleep problems index	N= 498 (1) RCT	MD: -2,99 (-5,65 till -0,33)			
<i>Fatigue</i>	Multidimensional Assessment	N= 737 (1)	MD: -1,28 (-2,88 till 0,32)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma

of Fatigue Global Index	RCT	effekten av pregabalin
----------------------------	-----	---------------------------

MD: medelvärdeskilnad. RR: relativ risk (utfallet är dikotomiserat så att en förbättring utgör en händelse).

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: $\oplus\oplus\oplus\oplus$ = Hög tillförlitlighet; $\oplus\oplus\oplus$ = Måttlig tillförlitlighet; $\oplus\oplus$ = Låg tillförlitlighet; $\oplus$ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Högt bortfall i 2 studier. Samtliga studier har sponsrats av tillverkaren av pregabalin.

² Endast 3 studier ingår i underlaget – fler studier kan visa andra resultat. Studierna har utförts i länder med sjukvårdssystem som skiljer från det svenska.

³ Högt bortfall i 1 studie. Samtliga studier har sponsrats av tillverkaren av pregabalin.

⁴ Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

Tabell 7.3.b Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av pregabalin 300 mg per dag jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N= 734 (2) RCT	MD: -2,03 (-4,62 till 0,55)	$\oplus$	Studie-kvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ² Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
Livskvalitet						
<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N= 364 (1) RCT	MD: 0,67 (-1,46 till 2,81)	$\oplus$	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N= 364 (1) RCT	MD: 0,12 (-1,37 till 1,61)	$\oplus$	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Patientrapporterad global förändring</i>	Patient Global Impression of Change (PGI-C)	N= 659 (2) RCT	MD: 1,29 (1,06 till 1,57)	$\oplus$	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ^{3,4}	Pregabalin 300–600 mg per dag kan ge global förbättring
Kroppsfunktioner – smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	Smärtdagbok, 11-gradig NRS	N= 740 (2)	MD: -0,51 (-0,88 till -0,14)	$\oplus$	Studie-kvalitet (-1) ¹	Underlaget räcker inte för att bedöma

RCT					Smärre brister (- 2) ^{3,4}	effekten av pregabalin
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression total	N= 366 (1) RCT	MD: 0,14 (-0,05 till 0,79)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Ångest</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety total	N= 366 (1) RCT	MD: -0,62 (-1,25 till - 0,01)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Sömnkvalitet</i>	Sömndagbok, 11- gradig NRS	N= 734 (2) RCT	MD: -0,62 (-0,92 till - 0,31)	⊖⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Smärre brister (- 1) ³	Pregabalin 300 mg per dag kan ge förbättrad sömnkvalitet
<i>Fatigue</i>	Multidimensional Assessment of Fatigue Global Index	N= 362 (1) RCT	MD: -0,92 (-2,83 till 1,00)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin

MD: medelvärdeskilnad. RR: relativ risk (utfallet är dikotomiserat så att en förbättring utgör en händelse).

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlaget inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Högt bortfall i 2 studier. Samtliga studier har sponsrats av tillverkaren av pregabalin.

² Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

³ Endast 2 studier ingår i underlaget – fler studier kan visa andra resultat. Studierna har utförts i länder med sjukvårdssystem som skiljer från det svenska.

⁴ En av studierna visar inte på en statistiskt säkerställd effekt.

Tabell 7.3.c Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av pregabalin 450 mg per dag jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets s tillförlit- lighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgi- symtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N= 734 (2) RCT	MD: - 5,55 (- 8,13 till -2,97)	⊖⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Smärre brister (-1) ³	Pregabalin 450 mg per dag kan ge minskade fibromyalgi- symtom
Livskvalitet						

<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N= 372 (1) RCT	MD: 1,53 (-0,58 till 3,63)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N= 372 (1) RCT	MD: 0,79 (-0,69 till 2,27)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Patientrapporterad global förändring</i>	Patient Global Impression of Change (PGI-C)	N= 671 (2) RCT	RR: 1,46 (1,17 till 1,82)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ²	Pregabalin 300 mg per dag kan ge global förbättring
Kroppsfunktioner – smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	Smärtdagbok, 11-gradig NRS	N= 739 (2) RCT	MD: -0,77 (-1,19 till -0,35)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ³	Pregabalin 450 mg per dag kan ge minskad smärtintensitet
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression total	N= 372 (1) RCT	MD: -0,32 (-0,96 till 0,33)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Ångest</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety total	N= 372 (1) RCT	MD: -0,50 (-1,13 till -0,12)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Sömnkvalitet</i>	Sömndagbok, 11-gradig NRS	N= 739 (2) RCT	MD: -0,95 (-1,28 till -0,61)	⊖⊖	Studie-kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ³	Pregabalin 450 mg per dag kan ge förbättrad sömnkvalitet
<i>Fatigue</i>	Multidimensional Assessment of Fatigue Global Index	N= 369 (1) RCT	MD: -1,41 (-3,31 till 0,49)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin

MD: medelvärdesskillnad. RR: relativ risk (utfallet är dikotomiserat så att en förbättring utgör en händelse).

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Högst bortfall i 2 studier. Samtliga studier har sponsrats av tillverkaren av pregabalin.

² Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

³ Endast 2 studier ingår i underlaget – fler studier kan visa andra resultat. Studierna har utförts i länder med sjukvårdssystem som skiljer från det svenska.

Tabell 7.3.d Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av pregabalin 600 mg per dag jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlit- lighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgi-symtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N= 741 (2) RCT	MD: -3,36 (-7,18 till -0,46)	⊖	Studie- kvalitet (-1) ¹ Bristande överens- stämmelse (-1) ⁴ Precision (-2) ² Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
Livskvalitet						
<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N= 370 (1) RCT	MD: 2,78 (-0,67 till 4,89)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N= 370 (1) RCT	MD: 0,30 (-1,17 till 1,78)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Patientrapporterad global förändring</i>	Patient Global Impression of Change (PGI-C)	N= 717 (2) RCT	RR: 1,43 (1,20 till 1,71)	⊖⊖	Studie- kvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
Kroppsfunktioner – smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	Smärtdagbok, 11-gradig NRS	N= 741 (2) RCT	MD: -0,62 (-1,38 till 0,15)	⊖	Studie- kvalitet (-1) ¹ Bristande överens- stämmelse (-1) ⁴	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin

					Precision (-2) ²	
					Smärre brister (- 1) ³	
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression total	N= 371 (1) RCT	MD: -0,29 (-0,93 till 0,36)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Ångest</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety total	N= 372 (1) RCT	MD: -0,79 (-1,41 till - 0,16)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin
<i>Sömnkvalitet</i>	Sömndagbok, 11- gradig NRS	N= 742 (2) RCT	MD: -1,18 (-1,51 till - 0,84)	⊖⊖	Studie- kvalitet (- 1) ¹ Smärre brister (- 1) ³	Pregabalin 600 mg per dag kan ge förbättrad sömn- kvalitet
<i>Fatigue</i>	Multidimensional Assessment of Fatigue Global Index	N= 368 (1) RCT	MD: -1,50 (-3,40 till 0,39)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av pregabalin

MD: medelvärdesskillnad. RR: relativ risk (utfallet är dikotomiserat så att en förbättring utgör en händelse).

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Högt bortfall i 2 studier. Samtliga studier har sponsrats av tillverkaren av pregabalin.

² Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

³ Endast 2 studier ingår i underlaget – fler studier kan visa andra resultat. Studierna har utförts i länder med sjukvårdssystem som skiljer från det svenska.

⁴ En studie visar på statistiskt säkerställd effekt. För den andra studien överskrider konfidensintervallet skiljelinjen för ingen effekt.

8. Kognitiv beteendeterapi

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en terapiform med förankring i inlärnings-, social- och kognitionspsykologi. I KBT fokuserar man på samspelet mellan individen och omgivningen och arbetar med individens tankar, beteenden och känslor. Behandlingen syftar till att höja individens funktionsnivå genom att hjälpa denna att utveckla strategier för att kunna förhålla sig till tankar på ett konstruktivt och realistiskt sätt, och att på så sätt klara av att närma sig tidigare hotfulla situationer och aktiviteter. KBT är används även för att behandla depression, ångestsyndrom och sömnproblem [31].

8.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 8.1.a Sammanfattning av resultaten för KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista vid avslutad behandling.

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↔	⊖
<i>Livskvalitet</i>	Psykisk livskvalitet	↑	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner – smärta</i>			
	Smärtintensitet	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Katastrofering	↑	⊖
	Sömn	↑	⊖
Aktiviteter och delaktighet – funktionsbegränsning			
	Fysisk funktion	↔	⊖
Personfaktorer – psykisk funktion - hantering			
	Self-efficacy	↔	⊖
	Coping (sömn)	↓	⊖
	Acceptans	↑	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Tabell 8.1.b Sammanfattning av resultaten för KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista 3–6 månader efter avslutad behandling

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↔	⊖
Livskvalitet	Psykisk livskvalitet	↔	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner – smärta</i>			
	Smärtintensitet	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Katastrofering	↔	⊖
	Sömn	↑	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet – funktionsbegränsning</i>			
	Fysisk funktion	↔	⊖
<i>Personfaktorer – psykiska funktioner - hantering</i>			
	Self-efficacy	↑	⊖
	Coping (sömn)	↓	⊖
	Acceptans	↑	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med väntelista eller sedvanlig vård; ↓ = försämring jämfört med väntelista eller sedvanlig vård; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra.

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlaget inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av KBT vid behandling av fibromyalgi (Tabell 8.1.a och Tabell 8.1.b).

De studier som ingår i underlaget har genomförts i kliniskt relevanta sammanhang som är jämförbara med svenska förhållanden, men längre uppföljningslängder och en tydligare rapportering av eventuella negativa effekter av behandlingen hade varit önskvärd. För att i framtiden kunna avgöra effekten av och nyttan med KBT vid fibromyalgi behövs fler studier med fler deltagare i vilka KBT jämförs med andra relevanta behandlingsinsatser.

8.2 KBT jämfört med väntelista eller sedvanlig vård

8.2.1 Beskrivning av ingående studier

Sju RCT-studier ingår i underlaget [61-67]. Tre av studierna är utförda i Spanien [61, 65, 66], två i USA [62, 64], en i Brasilien [67] och en i Sverige [63]. Deltagarna i studierna var vuxna personer 18 år eller äldre. Deltagarna hade fibromyalgi fastställt enligt ACR-90 kriterierna i sex av studierna, medan det i en av studierna inte framgår vilka kriterier som använts [62]. En

studie inkluderade enbart tidigare obehandlade personer [67], och en annan personer som inte fått psykologisk behandling tidigare [61]. En studie inkluderade endast personer med samtidig insomni [64].

Antalet deltagare i studierna varierar mellan 40 och 169 personer och bortfallet mellan 4 och 25 procent. Andelen kvinnor i studierna var 88 procent i en studie, i övriga studier var den som lägst 95 procent [62]. Två studier har rekryterat enbart kvinnor [63, 67].

Utformningen av KBT varierar mellan studierna. En studie jämför KBT förmedlad vid fysiskt möte med internet-baserad KBT [61]. Interventionernas längd varierar mellan åtta veckor [64] till sex månader [63], men är i regel mellan 10 och 14 veckor [61, 63, 65-67]. I fem studier innehåller interventionen inslag av gruppssessioner (som var mellan tio och tjugo) [61, 63, 65-67]. I tre studier gavs behandlingen individuellt (i åtta till tio sessioner) [61, 62, 64].

Interventionerna innehåller i samtliga studier inslag av hemövningar.

Jämförelsealternativen varierar också mellan studierna och beskrivs som sedvanlig vård eller sedvanlig läkemedelsbehandling och vård av ordinarie läkare. I en studie beskrivs jämförelsealternativet som väntelista [64].

8.2.2 Sammanvägda resultat och bedömningar

De utfall som undersökts är effekterna på fibromyalgissymtom, smärta (smärtintensitet), livskvalitet, psykisk funktion (depression, ångest, katastrofering och sömn) samt self-efficacy och coping. Utfallen har mätts som skillnaden i resultat mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen, förutom i en studie som mätt skillnaden i förändring mellan grupperna från baslinjen [62].

Trots att jämförelsealternativen skiljer sig något mellan studier har vi valt att väga samman dem kvantitativt för att kunna uttala oss mer generellt om effekterna av KBT. För en studie som undersökt som undersökt dels internet-baserad KBT, dels KBT face to face har vi slagit samman de båda grupperna till en [61].

8.2.3 Fibromyalgissymtom

Fyra studier med sammantaget 284 deltagare ingår i underlaget och i samtliga har fibromyalgissymtom mätts med Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [61, 65-67].

8.2.3.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Samtliga studier ingår i analysen. Skillnaden i medelvärde mellan jämförelsegrupperna var -6,0 (95% KI -13,26 till 1,26). Resultatet talar till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.3 och Tabell 8.4.a).

8.2.3.2 Effekter en tid efter avslutad behandling

Två studier med sammanlagt 115 deltagare ingår i en analys av effekten 3 månader efter avslutad behandling [66, 67]. Skillnaden i medelvärde mellan jämförelsegrupperna var -11,57 (95% KI -19,02 till -4,13) – och talar till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård.

Två studier med sammanlagt 173 deltagare ingår i en analys av effekten 6 månader efter avslutad behandling [65, 66]. Skillnaden i medelvärde mellan jämförelsegrupperna var -11,29 (95% KI -24,56 till 1,97). Resultatet talar till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.3 och Tabell 8.4.b).

En av studierna har följt upp enbart KBT-gruppen ett år efter avslutad behandling. Resultaten indikerar att den effekt som uppnåddes under behandlingen bibehölls över året.

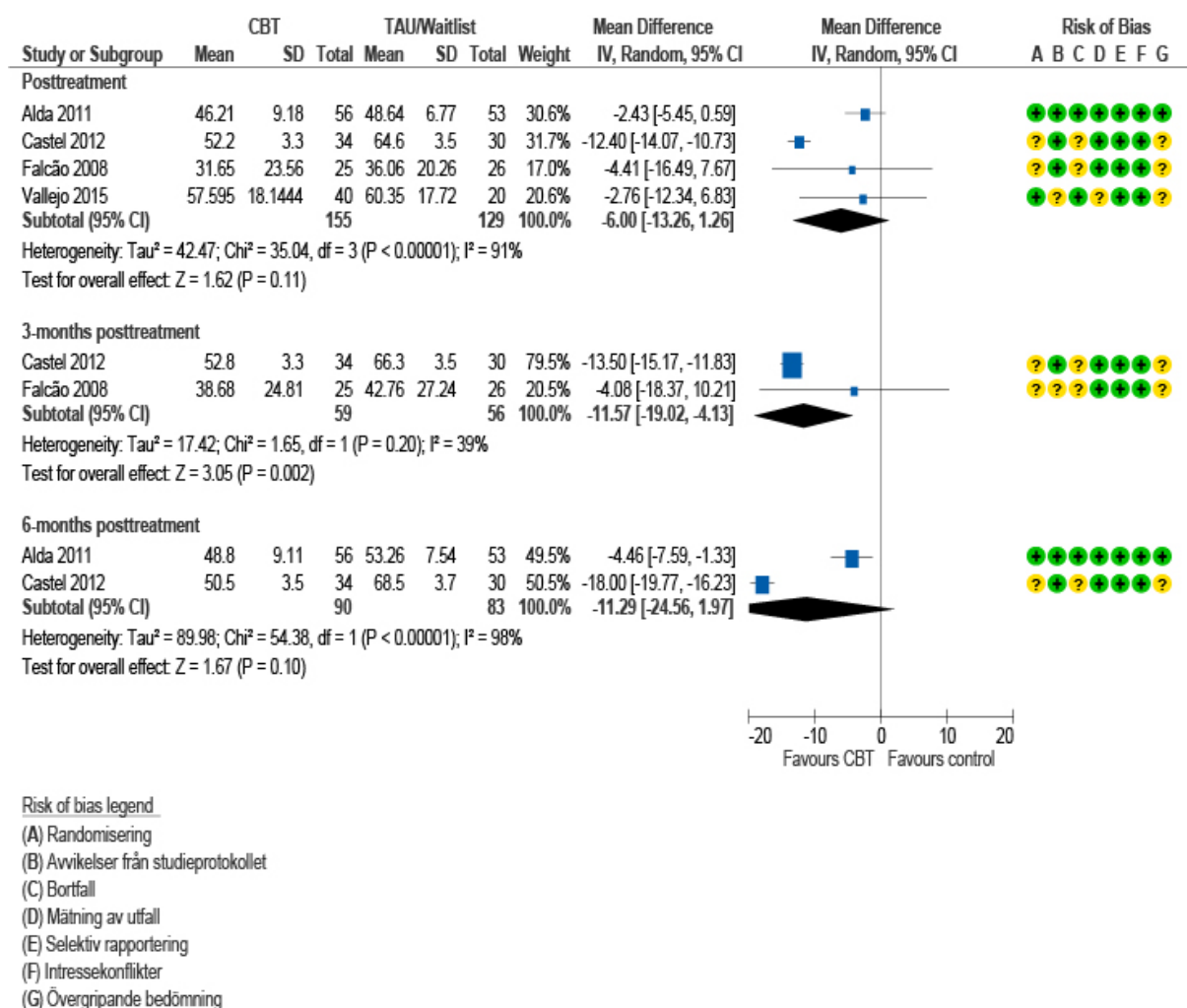
8.2.3.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten direkt efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för att det sammanvägda effektmåttet inte visar en statistiskt säkerställd effekt och för att underlaget består av få och små studier (fler studier kan komma att ändra resultatet).

Vid evidensgraderingen av resultaten en tid efter avslutad behandling har gjort ytterligare avdrag för bristande överensstämmelse mellan studier (effektstorlekarna skiljer sig markant mellan studier).

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på fibromyalgisymtom, jämfört med sedvanlig behandling, varken i samband med avslutad behandling, tre till sex månader, eller ett år efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Figur 8.2.3. Fibromyalgisymtom: Effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnad mellan jämförelsegrupperna efter avslutad behandling, 3 och 6 månader efter avslutad behandling.



8.2.4 Livskvalitet – psykisk livskvalitet

En studie med 51 deltagare ingår i analysen [67]. Psykisk livskvalitet är mätt SF-36 och resultaten har redovisats separat för de fyra delskalor som tillsammans utgör Mental Components Summary.

8.2.4.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Resultaten för samtliga delskalor visar en effekt till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård – men är statistiskt säkerställd enbart för tre av fyra (Vitality, Role-emotional och Mental health (Tabell 8.2.4.3.a).

8.2.4.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Även resultaten tre månader efter avslutad behandling visar en effekt till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård jämfört med sedvanlig vård, men enbart för en delskala (Mental health) är det statistiskt säkerställt (Tabell 8.2.4.3.b).

8.2.4.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vi har gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av KBT på psykisk livskvalitet eftersom underlaget det består av endast en studie med få deltagare (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Tabell 8.2.4.3.a Psykisk livskvalitet: Effekten av KBT. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan KBT och sedvanlig vård vid avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (MD: 95% KI)	Effektens riktning
Falcão 2008	Vitality	15,27 (2,61 till 27,93)	↑
	Social functioning	4,00 (-10,56 till 18,56)	↑
	Role-emotional	30,16 (9,70 till 50,62)	↑
	Mental health	14,73 (2,45 till 27,01)	↑

↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i KBT-gruppen jämfört med gruppen som gav sedvanlig vård. MD: medelvärdesskillnad.

Tabell 8.2.4.3.b Psyisk livskvalitet: Effekten av KBT. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan KBT och sedvanlig vård 3 månader efter avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (MD: 95% KI)	Effektens riktning
<i>Falcão 2008</i>	Vitality	4,47 (-10,36 till 19,30)	↑
	Social functioning	15,52 (-2,44 till 33,48)	↑
	Role-emotional	23,43 (-0,64 till 47,50)	↑
	Mental health	13,77 (0,58 till 26,96)	↑

↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i KBT-gruppen jämfört med gruppen som gav sedvanlig vård. MD: medelvärdesskillnad.

8.2.5 Livskvalitet – fysisk livskvalitet

En studie med 51 deltagare ingår i analysen [67]. Fysisk livskvalitet är mätt SF-36 och resultaten har redovisats separat för de fyra delskalor som tillsammans utgör Physical Components Summary.

8.2.5.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Resultaten för delskalorna Physical functioning, Role-physical och General health visar en effekt till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård – men inte för någon delskala är den statistiskt säkerställd. För en delskala, Bodily pain, är resultatet tvärtom till nackdel för KBT. Inte heller det resultatet är statistiskt säkerställt (Tabell 8.2.5.2.a).

8.2.5.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Resultaten tre månader efter avslutad behandling visar en effekt till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställd för någon delskala (Tabell 8.2.5.2b).

8.2.5.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vi har gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av KBT på psykisk livskvalitet, jämfört med sedvanlig vård, eftersom underlaget det består av endast en studie med få deltagare (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Tabell 8.2.5.2.a Fysisk livskvalitet: Effekten av KBT. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan KBT och sedvanlig vård vid avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (MD: 95% KI)	Effektens riktning
Falcão 2008	Physical functioning	2,47 (-11,04 till 15,98)	↑
	Role-physical	6,81 (-17,38 till 31,00)	↑
	Bodily pain	-0,94 (-14,89 till 13,01)	↓
	General health	3,17 (-6,97 till 13,31)	↑

↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i KBT-gruppen jämfört med gruppen som gav sedvanlig vård. MD: medelvärdesskillnad.

Tabell 8.2.5.2.b Fysisk livskvalitet: Effekten av KBT. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan KBT och sedvanlig vård 3 månader efter avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (MD, 95% KI)	Effektens riktning
Falcão 2008	Physical functioning	5,57 (-11,52 till 22,66)	↑
	Role-physical	6,70 (-17,16 till 30,56)	↑
	Bodily pain	2,98 (-10,37 till 16,33)	↑
	General health	7,53 (-5,83 till 20,89)	↑

↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i KBT-gruppen jämfört med gruppen som gav sedvanlig vård. MD: medelvärdesskillnad.

8.2.6 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

Sex studier med sammantaget 422 deltagare ingår i underlaget [62-67]. Smärtintensitet har mätts med VAS [62, 64, 65, 67], NRS [66] eller delskalan pain severity i West Haven-Yale Multidimensional Pain inventory (MPI) [63]. Fem studier har mätt utfallet som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen och har vägts samman kvantitativt. Eftersom studierna mätt med olika skalor har vi valt att redovisa resultatet som ett standardiserat medelvärde. En studie som istället mätt skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna har vägts in narrativt [62].

8.2.6.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Samtliga studier ingår i analysen. Den studie som vägts med narrativt visar en fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård mätt som Hedges' g 0,90 ($p < 0,001$), resultatet är statistiskt

säkerställt (Tabell 8.4.a). Även för de studier som vägts samman i en meta-analys pekar resultatet mot en fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,59 (95% KI -1,45 till 0,28), men är inte statistiskt säkerställt. (Figur 8.2.6.3 och Tabell 8.4.a).

8.2.6.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Två studier ingår i en analys av effekten tre månader efter avslutad behandling [66, 67]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -1,55 (95% KI -4,30 till 1,19). Resultaten pekar mot en fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.6.3 och Tabell 8.4.b).

Fyra studier ingår i en analys av effekten sex månader efter avslutad behandling [62, 64-66]. I den studie som vägts med narrativt visar resultaten Hedges' g 0,95 ($p < 0,0001$) till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.b). Även i de tre studier som vägts samman i en meta-analys pekar mot en fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -1,55 (95% KI -4,30 till 1,19), men resultatet är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.6.3 och Tabell 8.4.b).

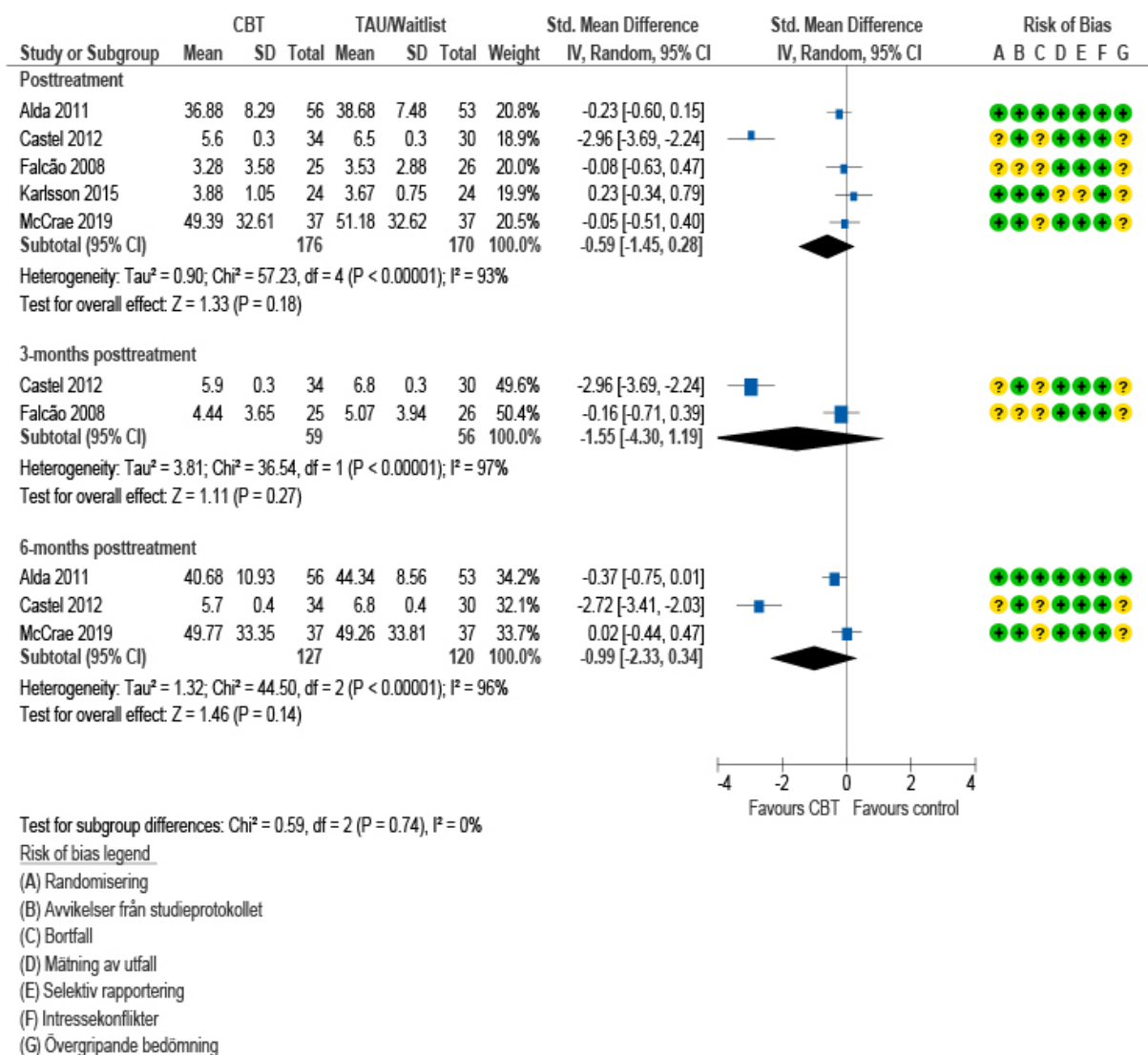
8.2.6.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av resultatet i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för att den sammanvägda effektskattningen inte är statistiskt säkerställd. Vi har även gjort avdrag för att underlaget består av få och små studier (fler studier kan ändra resultatet).

Vid evidensgraderingen av resultaten tre och sex månader efter avslutad behandling har vi dessutom gjort avdrag för bristers i studiernas tillförlitlighet (högt bortfall och brister i återgivning av randomisering i enskilda studier).

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på fibromyalgisymtom, jämfört med sedvanlig vård, varken i samband med avslutad behandling eller tre till sex månader efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Figur 8.2.6.3 Smärtintensitet: Effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnad mellan jämförelsegrupperna efter avslutad behandling, 3 och 6 månader efter avslutad behandling.



8.2.7 Kroppsfunktioner – depression

I det här avsnittet presenterar vi resultat för depression, ångest, katastrofering och sömn.

Sex studier med sammantaget 418 deltagare ingår i underlaget [61-65, 67]. Depression har mätts med Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Beck Depression Inventory I och II (BDI-I/II) eller med Montgomery-Åsberg Depression rating Scale (MADRS-S). Fem studier har redovisat resultaten som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljning och ingår i kvantitativa meta-analyser. En studie har istället redovisat skillnaden i förändring från baslinjen räknat [62], den studien ingår inte i de kvantitativa analyserna utan har vägts med narrativt.

8.2.7.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Underlaget består av samtliga studier och 418 deltagare. En av studierna (76 deltagare) har vägts med narrativt [62] och den visar en effekt till fördel för KBT (Hedge's g 0,56, $p < 0,001$). Även resultaten från meta-analysen pekar mot en effekt till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård, men var inte statistiskt säkerställda SMD -0,31 (95% KI -0,64 till 0,01) (Figur 8.2.7.3 och Tabell 8.4.a).

8.2.7.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

En studie med 51 deltagare ingår i en analys av effekten tre månader efter avslutad behandling [67]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdesskillnaden, var SMD -0,46 (95% KI -1,02 till 0,10). Resultatet talar till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.7.3 och Tabell 8.4.b).

Även resultaten från de tre studier som undersökt effekten sex månader efter avslutad behandling pekar mot en effekt till fördel för KBT. Två av studierna (183 deltagare) ingår i en meta-analys där KBT jämförts med sedvanlig vård eller väntelista [64, 65], och en studie (76 deltagare) har vägts med narrativt och jämfört KBT med sedvanlig vård [62]. I meta-analysen var skillnaden mellan jämförelsegrupperna SMD -0,18 (95% KI -0,47 till 0,11) till fördel för KBT, men resultatet är inte statistiskt säkerställt. Den studie som vägts med narrativt visar en statistiskt säkerställd skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna till fördel för KBT (Hedge's g 0,60, $p < 0,0002$) (Figur 8.2.7.3 och Tabell 8.4.b).

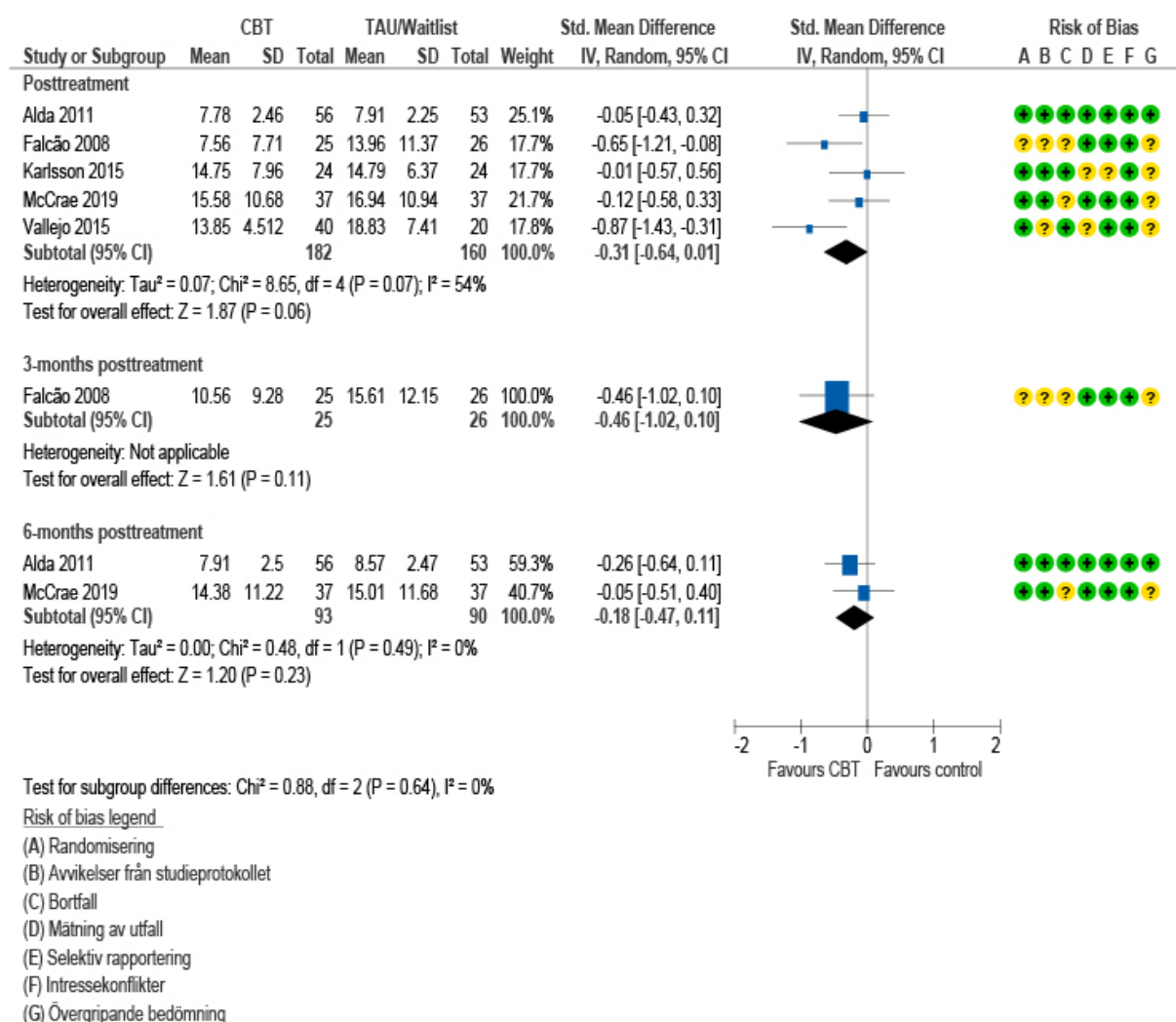
8.2.7.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen effekten i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i resultatets precision och samstämmighet (resultatet är inte statistiskt säkerställt och effektmått skiljer sig mellan studier) och för att underlaget består av få och små studier (fler studier kan komma att ändra resultatet).

Vid evidensgraderingen av effekt i vid tre till sex månader efter avslutad behandling har vi gjort samma avdrag.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på depression varken i samband med avslutad behandling eller tre till sex månader efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Figur 8.2.7.3. Depression: Effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnad mellan jämförelsegrupperna efter avslutad behandling, 3 och 6 månader efter avslutad behandling.



8.2.8 Kroppsfunktioner – ångest

Tre studier med sammanlagt 236 deltagare ingår i underlaget [62, 65, 67]. Ångest är mätt med Hamilton Anxiety Rating scale (HARS), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) state eller med Beck Anxiety Inventory (BAI). Två studier har redovisat resultaten som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljning och ingår i kvantitativa meta-analyser. En studie har istället redovisat skillnaden i förändring från baslinjen räknat [62] och har vägts med narrativt.

8.2.8.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Samtliga studier ingår i analysen. Resultaten i den studie som vägts med narrativt visar en skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Hedges' g 0,45, $p < 0,001$) (Tabell 8.4.a). Även det sammanvägda resultatet från de studier som ingår i meta-analysen pekar mot en effekt till fördel för KBT. Resultatet redovisas som den standardiserade medelvärdesskillnaden SMD -0,09 (95% KI -0,40 till 0,23), men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.8.3 och Tabell 8.4.a).

8.2.8.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

En studie med 51 deltagare ingår i analysen av en effekt tre månader efter avslutad behandling [67]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdesskillnaden, var SMD -0,09 (95% KI -0,40 till 0,23). Resultatet talar till fördel för KBT men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.8.3 och Tabell 8.4.b).

Även de två studier (186 deltagare) som undersökt effekt sex månader efter avslutad behandling pekar mot en effekt till fördel för KBT [62, 65]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna i den studie som ingår i en meta-analys var SMD -0,13 (95% KI -0,50 till 0,25), men resultatet är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.8.3 och Tabell 8.4.b). Resultaten i den studie som vägts med narrativt visar en statistiskt säkerställd skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Hedges' g 0,62, $p < 0,0009$) (Tabell 8.4.b).

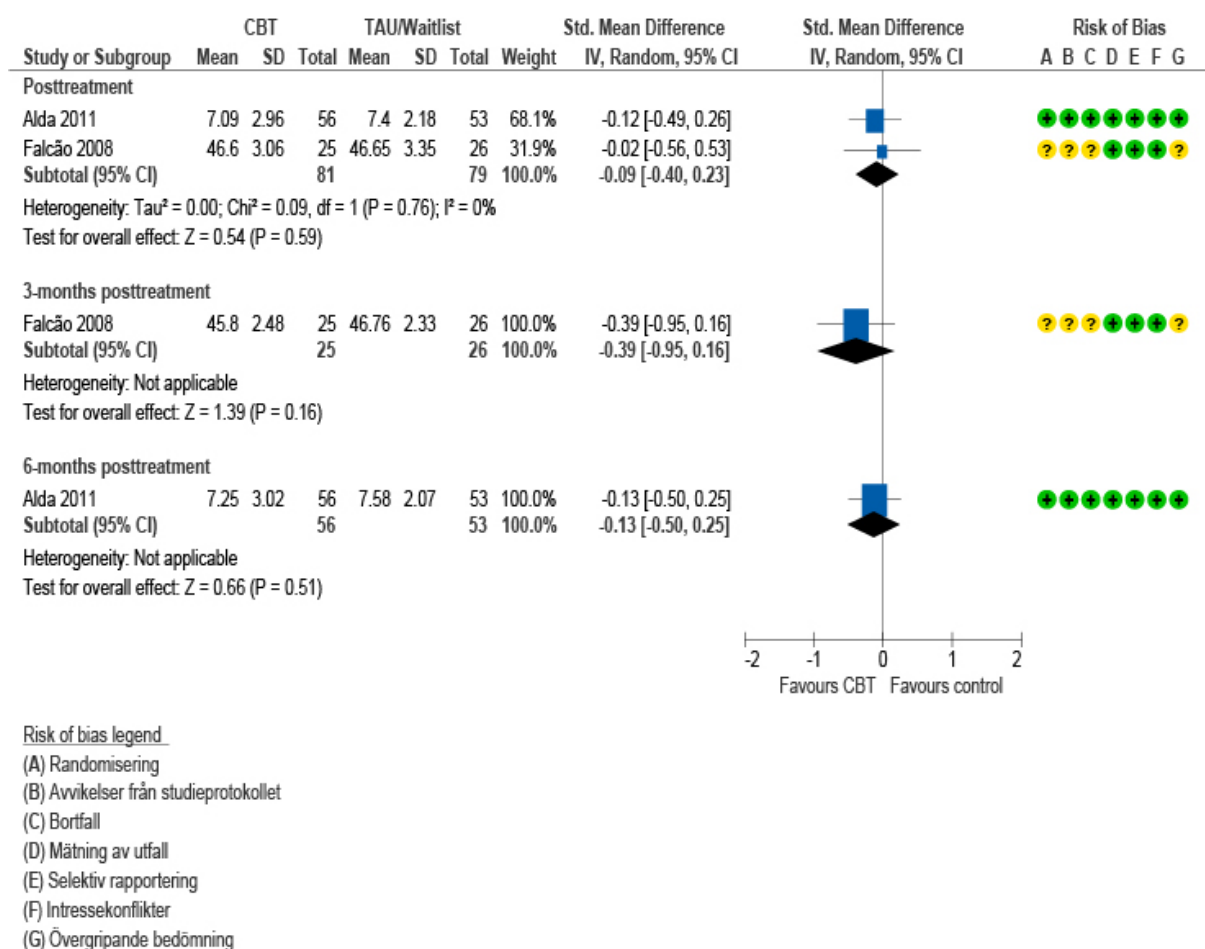
8.2.8.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekt i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet, för bister i resultatets precision (det är inte statistiskt säkerställt) och för att underlaget består få studier med få deltagare.

Vid evidensgraderingen av en effekt tre respektive sex månader efter avslutad behandling har vi gjort motsvarande avdrag.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på ångest, jämfört med sedvanlig vård, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Figur 8.2.8.3. Ångest: Effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnad mellan jämförelsegrupperna efter avslutad behandling, 3 och 6 månader efter avslutad behandling.



8.2.9 Kroppsfunktioner – katastrofering

Tre studier med sammanlagt 309 deltagare ingår i underlaget [61, 65, 66]. Katastrofering är mätt med Pain Catastrophizing scale (PCS) respektive subskalan Catastrophizing från Coping Strategies Questionnaire (CSQ). Studierna har redovisat resultat som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen.

8.2.9.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Samtliga studier ingår i analysen. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdeskilnaden, var SMD -2,18 (95% KI -4,19 till -0,17) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Figur 8.2.9.3 och Tabell 8.4.a).

8.2.9.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

En studie med 64 deltagare ingår i analysen av effekten tre månader efter avslutad behandling [66]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdesskillnaden, var SMD -4,07 (95% KI -4,95 till -3,19) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Figur 8.2.9.3 och Tabell 8.4.b).

Även de två studier (173 deltagare) som ingår i meta-analysen av effekt sex månader efter avslutad behandling pekar mot en fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård, men resultatet är inte statistiskt säkerställt [61, 65]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdesskillnaden, var SMD -2,55 (95% KI -5,73 till 0,62) (Figur 8.2.9.3 och Tabell 8.4.b).

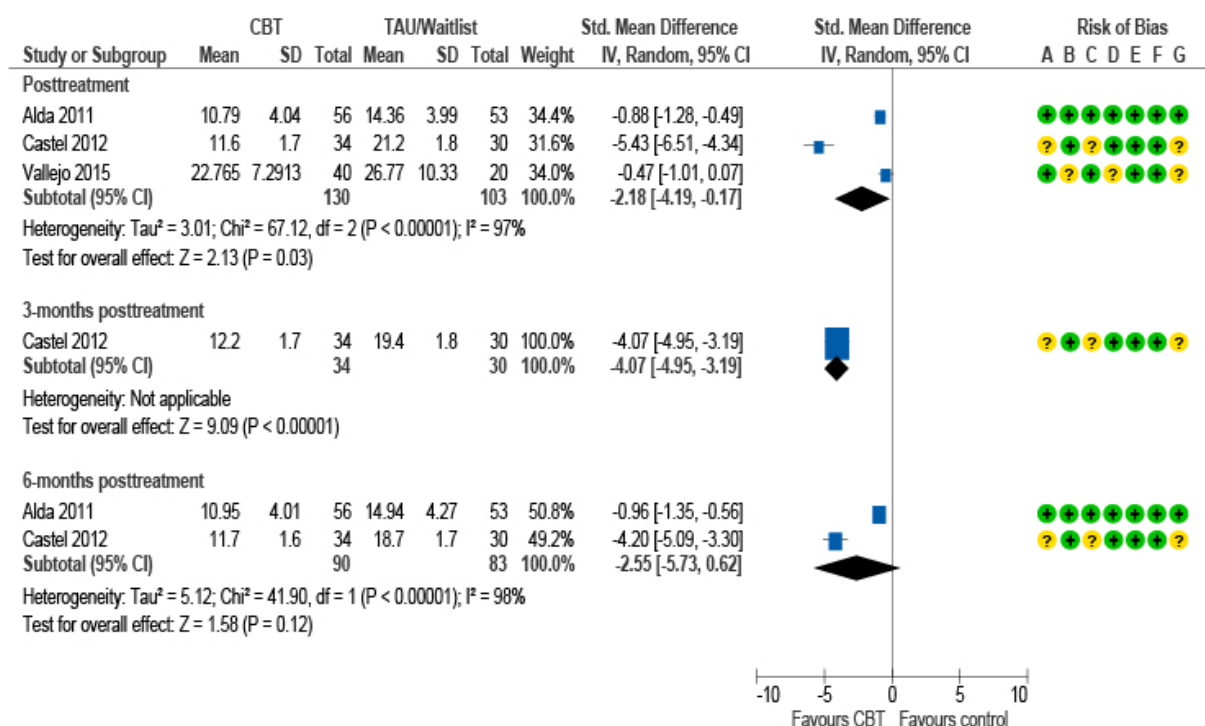
8.2.9.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten i direkt efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för bristande överensstämmelse mellan studier (resultatet i en studie skiljer sig markant från övriga) och ett sammantaget avdrag för begränsningar i studiernas tillförlitlighet och för att underlaget endast består av endast tre studier med få deltagare.

Vid evidensgraderingen av effekten en tid efter avslutad behandling har vi gjort ytterligare avdrag brister i resultatets precision (resultaten är inte statistiskt säkerställda).

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på katastrofering, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Figur 8.2.9.3. Katastrofering – smärta: Effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård. Skillnad mellan jämförelsegrupperna efter avslutad behandling, 3 och 6 månader efter avslutad behandling.



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

8.2.10 Kroppsfunktioner – sömn

En studie med 64 deltagare ingår i underlaget [66]. Sömn är mätt med delskalorna Sleep quantity och Sleep problems från Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale. Resultaten är redovisade som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen.

8.2.10.1 Effekter direkt efter avslutad behandling

Sleep quantity: skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 1,10 (95% KI 0,95 till 1,25) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.a).

Sleep problems: skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 12,00 (95% KI 11,34 till 12,66) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.a).

8.2.10.2 Effekter en tid efter avslutad behandling

Sleep quantity: skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 1,40 (95% KI 1,27 till 1,53) tre månader och 1,10 (95% KI 0,97 till 1,23) sex månader efter avslutad behandling – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.b).

Sleep problems: skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 11,30 (95% KI 10,49 till 12,11) tre månader och 11,90 (95% KI 11,14 till 12,66) sex månader efter avslutad behandling – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.b).

8.2.10.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av KBT på sömn, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling, eftersom det består av endast en studie med få deltagare (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

8.2.11 Aktiviteter och delaktighet – fysisk funktion

Fyra studier med sammanlagt 249 deltagare ingår i underlaget [62-64, 67]. Fysisk funktion är mätt med delskalan physical functioning från SF-36, delskalan interference från West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI) respektive Pain Disability Inventory (PDI). Tre studier har redovisat resultaten som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen och ingår i de kvantitativa meta-analyserna [63, 64, 67]. En studie har mätt skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter baslinjen har vägts in narrativt [62].

8.2.11.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Samtliga studier ingår i analysen. Resultaten i den studie som vägts med narrativt visar en skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Hedges' g 0,35, $p < 0,0005$) (Tabell 8.4.a). Däremot pekar det sammanvägda resultatet från de tre studierna som ingår i meta-analysen mot en effekt till fördel för väntelista och sedvanlig vård, men resultatet är inte statistiskt säkerställt. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdeskillnaden, var SMD 0,24 (95% KI -0,21 till 0,69) (Figur 8.2.11.3 och Tabell 8.4.a).

8.2.11.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

En studie med 51 deltagare ingår i analysen av effekten tre månader efter avslutad behandling [67]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdeskillnaden, var SMD -0,18 (95% KI -0,73 till 0,37). Resultatet talar till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 8.2.11.3 och Tabell 8.4.b).

Två studier ingår i analysen av effekten sex månader efter avslutad behandling [62, 64]. De har vägts samman narrativt. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna, mätt som den standardiserade medelvärdeskillnaden, var SMD 0,08 (95% KI -0,37 till 0,54) i den studie som ingår i de kvantitativa analyserna. Resultatet pekar mot en fördel för sedvanlig vård men är inte statistiskt säkerställt. Resultaten i den studie som vägts med narrativt visar däremot en skillnad i förändring mellan jämförelsegrupperna till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Hedges' g 0,28, $p < 0,0024$) (Figur 8.2.11.3 och Tabell 8.4.b).

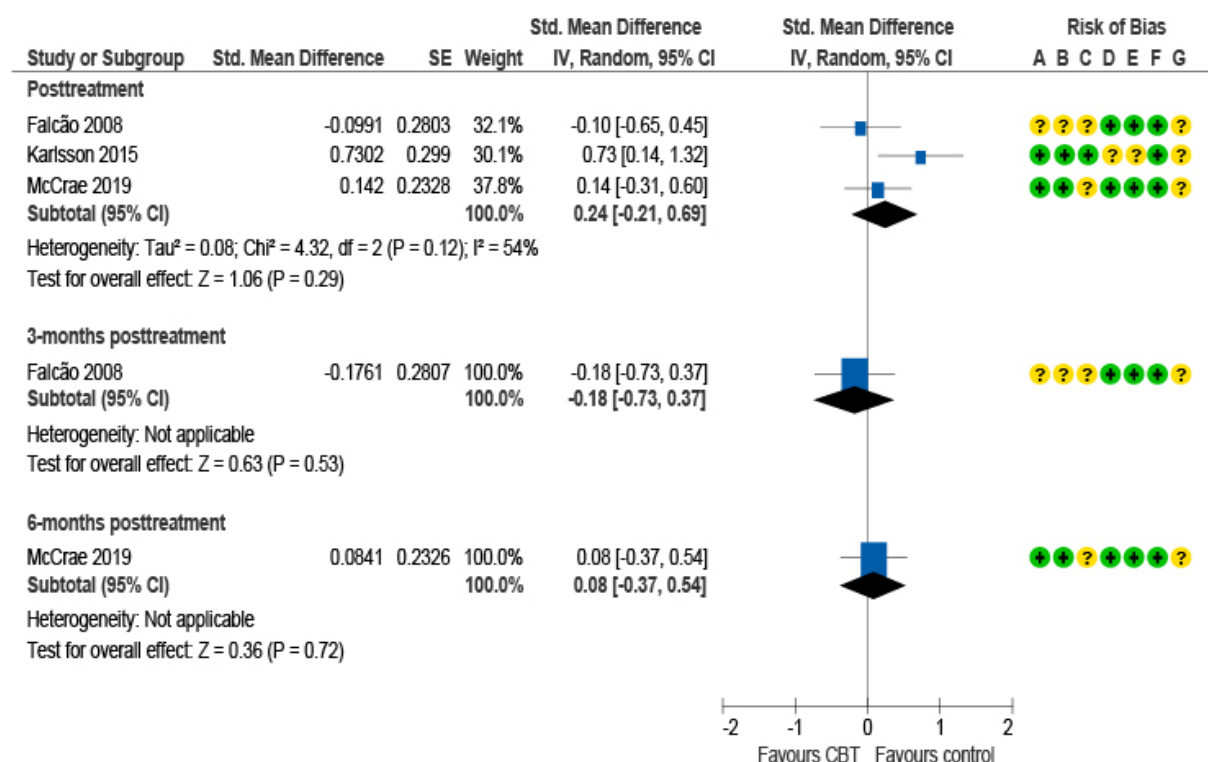
8.2.11.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för bristande överensstämmelse mellan studier (resultatet skiljer sig markant mellan studier), för brister i resultatets precision och för att underlaget består av få studier med brister i tillförlitlighet och med få deltagare.

Vid evidensgraderingen av effekterna tre och sex månader efter avslutad behandling har vi gjort samma avdrag.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på fysisk funktion, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

Figur 8.2.11.3 Funktionsbegränsning: Effekten av KBT jämfört med väntelista eller sedvanlig vård. Skillnad mellan jämförelsegrupperna efter avslutad behandling, 3 och 6 månader efter avslutad behandling.



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

8.2.12 Personliga faktorer – self-efficacy

Två studier med sammanlagt 136 deltagare ingår i underlaget [61, 62]. Båda studier har mätt self-efficacy med Chronic Pain Self-efficacy Scale (CPSS), global self-efficacy.

En av studierna har redovisat resultaten som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen [61]. Den andra redovisar skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna från baslinjen [62]. Studierna har vägts samman narrativt.

8.2.12.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Båda studier ingår i analysen. I den ena studien var skillnaden mellan jämförelsegrupperna 5,66 (95% KI -3,54 till 14,85). Resultatet talar till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt. Även i den andra studien var skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, mätt som Hedges' g , var 0,65 ($p < 0,0019$) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.a).

8.2.12.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

En studie ingår i underlaget av effekten sex månader efter avslutad behandling. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, mätt som Hedges' g , var 0,40 ($p < 0,0459$) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård [62] (Tabell 8.4.b).

En studie har följt deltagarna i KBT-gruppen i ett år efter avslutad behandling [61]. Resultaten visar en tendens till en avtagande effekt under året.

8.2.12.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen av effekten direkt efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för brister i resultatets precision och för att underlaget endast består av få studier med begränsad tillförlitlighet och få deltagare.

Vid evidensgraderingen av effekten sex månader efter avslutad behandling har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala sig om en effekt eftersom det består av enbart en mindre studie.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av KBT på self efficacy, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

8.2.13 Aktiviteter och delaktighet – coping (sömn)

En studie med 74 deltagare ingår i underlaget [64]. Sömnrelaterade kognitioner är mätt med Dysfunctional attitudes and beliefs about sleep (DBAS). Resultaten är redovisade som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen.

8.2.13.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 17,88 (95% KI 0,75 till 35,01) – till nackdel för KBT jämfört med väntelista (Tabell 8.4.a).

8.2.13.2 *Effekten sex månader efter avslutad behandling*

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 18,11 (95% KI 0,49 till 35,73) – till nackdel för KBT jämfört med väntelista (Tabell 8.4.b).

8.2.13.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av KBT på sömnrelaterade kognitioner, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling eftersom det består av endast en studie (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

8.2.14 Personliga faktorer – acceptans

En studie med 109 deltagare ingår i underlaget [65]. Acceptans har mätts med Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ). Resultaten är redovisade som skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningen.

8.2.14.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 8,15 (95% KI 4,03 till 12,27) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.a).

8.2.14.2 *Effekten sex månader efter avslutad behandling*

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var 7,93 (95% KI 3,94 till 11,92) – till fördel för KBT jämfört med sedvanlig vård (Tabell 8.4.b).

8.2.14.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av KBT på acceptans i relation till smärta, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling eftersom det består av endast en studie (Tabell 8.4.a och Tabell 8.4.b).

8.2.15 Biverkningar

Ingen av studierna har undersökt negativa effekter av behandlingen. Men i en studie angavs att två av 56 deltagare i gruppen som gavs sedvanlig vård avbröt sitt deltagande på grund av negativa effekter av behandlingen utan att det preciseras närmare, jämfört med ingen deltagare i KBT-gruppen [65].

8.3 KBT jämfört med andra aktiva behandlingar

8.3.1 KBT för smärta jämfört med KBT för insomni

I en studie har författarna jämfört KBT utvecklad för att behandla smärtsymtom jämfört med KBT utvecklad för att behandla insomni [64].

8.3.2 KBT jämfört med KBT i kombination med hypnos

I en studie har författarna jämfört KBT jämfört med KBT i kombination med hypnos [66].

8.3.3 KBT face to face jämfört med internetbaserad KBT

I en studie har författarna jämfört KBT som förmedlats vid ett fysiskt möte jämfört med digitalt förmedlad KBT [61]. När studien har ingått i jämförelser mot sedvanlig vård har vi räknat samman resultaten för grupperna som gavs KBT oavsett det sätt som behandlingen förmedlades på.

8.3.4 KBT jämfört med Emotional Awareness and Expression Therapy

I en studie med tre behandlingsarmar har författarna jämfört behandling med KBT Emotional Awareness and Expression Therapy och utbildning om fibromyalgi [68].

8.4 Sammanfattande resultattabell

Tabell 8.4.a Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista direkt efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgi-symtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N= 284 (4) RCT	MD: -6,00 (-13,26 till 1,26)	⊖	Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma

						effekten av KBT
Livskvalitet						
<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N= 51 (1) RCT	Resultaten för samtliga fyra delskalor talar till fördel för KBT. ^A	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT.
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N= 51 (1) RCT	Resultaten för tre av fyra delskalor talar till fördel för KBT. ^B	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT.
Kroppsfunktioner – Smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	VAS, NRS, MPI (delskala pain severity)	N= 346 (5) RCT	SMD: -0,5 9 (-1,45 till 0,28)	⊖	Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ^{2, 4}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
	VAS	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,90, p<0,001			
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	BDI I & II, HAM-D MADR-S	N= 342 (5) RCT	SMD: -0,3 1 (-0,64 till 0,01)	⊖	Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ^{2, 3}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
	BDI	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,56, p<0,001			
<i>Ångest</i>	STAI, HARS	N= 160 (2) RCT	SMD: - 0,09 (-0,40 till 0,23)	⊖	Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ^{2, 4}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
		N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,45, p<0,001			
<i>Katastrofering</i>	CSQ, PCS	N= 233 (3) RCT	SMD: -2,1 8 (-4,19 till -0,17)	⊖	Överensstämmelse (-1) ⁵ Smärre brister (-2) ^{2, 4}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
<i>Sömn</i>	MOS sleep scale domän Sleep	N= 64 (1)	MD: 12.00 (11,34 till 12,66)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att

	problem index	RCT				bedöma effekten av KBT
	MOS sleep scale domän		MD: 1,10 (0,95 till 1,25)			

Aktiviteter och delaktighet – funktionsbegränsning

<i>Fysisk funktion</i>	SF-36 delskalan physical functioning, MPI delskalan interference, PDI	N= 173 (3) RCT	SMD: 0,24 (-0,21 till 0,69)	⊖	Överrensstämmelse (-1) ⁵ Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ² , 4	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
	SF-36, delskalan physical functioning s	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,35, p<0,0005			

Personfaktorer – psykisk funktion – hantering

<i>Self-efficacy</i>	CPSS (global index)	N= 60 (1) RCT	MD: 5,66 (-3,54 till 14,85)	⊖	Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ² , 4	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
	CPSS	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,65, p<0,0019			
<i>Coping (sömn)</i>	DBAS	N= 74 (1) RCT	MD: 17,88 (0,75 till 35,01)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
<i>Acceptans</i>	CPAQ	N=95 (1) RCT	MD: 8,15 (4,03 till 12,27)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT

MD: medelvärdeskilnad. SMD: standardiserad medelvärdeskilnad.

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

^A Effekten är statistiskt säkerställt för tre av fyra delskalor.

^B Effekten är inte statistiskt säkerställd för någon av de fyra delskalorna.

¹ Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

² Underlaget har begränsningar till följd av få studier och/eller få deltagare.

³ Det finns betydande variation i studiernas punktestimat, det finns även ett betydande bortfall och brister i enskilda studiers tillförlitlighet.

⁴ Det finns brister i enskilda studiers tillförlitlighet

⁵ Det finns betydande variation i studiernas punktestimat,

Tabell 8.4.b Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista 3–6 månader efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N= 224 (3) RCT	3 månader MD: -11,57 (-19,02 till -4,13) 6 månader MD: -11,29 (-24,56 till 1,97)	⊖	Överensstämmelse (-1) ³ Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
Livskvalitet						
<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 Mental Components	N= 51 (1) RCT	Resultaten för samtliga fyra delskalor talar till fördel för KBT. ^A	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT.
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 Physical Components	N= 51 (1) RCT	Resultaten för samtliga fyra delskalor talar till fördel för KBT. ^B	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT.
Kroppsfunktioner - Smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	Skala?	N= 298 (4) RCT	3 månader SMD: -1,55 (-4,30 till 1,19) 6 månader SMD: -0,99 (-2,33 till 0,34)	⊖	Tillförlitlighet (-1) ⁴ Precision (-2) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
		N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,95, p<0,0001			
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	BDI, HAM-D	N= 234 (3) RCT	3 månader SMD: -0,46	⊖	Tillförlitlighet (-1) ⁴ Precision (-2) ¹	Underlaget räcker inte för att

			(-1,02 till 0,10)		Smärre brister (-1) ²	bedöma effekten av KBT
			6 månader SMD: -0,18 (-0,47 till 0,11)			
	BDI	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,60, p<0,0002			
<i>Ångest</i>	STAI, HARS	N= 160 (2) RCT	3 månader SMD: -0,39 (-0,95 till 0,16)	⊖	Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ^{2, 5}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
			6 månader SMD: -0,13 (-0,50 till 0,25)			
		N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,62, p<0,0009			
<i>Katastrofering</i>	CSQ, PCS	N= 173 (2) RCT	3 månader SMD: -4,07 (-4,95 till -3,19)	⊖	Överensstämmelse (-1) ³ Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ^{2, 4}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
			6 månader SMD: -2,55 (-5,73 till 0,62)			
<i>Sömn</i>	MOS sleep scale domän Sleep problem index	N= 64 (1) RCT	3 månader MD: 11,30 (10,49 till 12,11)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
			6 månader MD: 11,90 (11,14 till 12,66)			
	MOS sleep scale domän sleep quantity		3 månader MD: 1,40 (1,27 till 1,53)			
			6 månader MD: 1,10 (0,97 till 1,23)			
Aktiviteter och delaktighet – funktionsbegränsning						

<i>Fysisk funktion</i>	SF-36 delskalan physical functioning, PDI	N= 125 (2) RCT	3 månader SMD: -0,18 (- 0,73 till 0,37) 6 månader SMD: 0,08 (-0,37 till 0,54)	⊖	Tillförlitlighet (-1) ⁴ Precision (-2) ¹ Smärre brister (-1) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
	SF-36 physical functioning subscale	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,28, p<0,0024			
Personfaktorer – psykisk funktion – hantering						
<i>Self-efficacy</i>	CPSS	N= 76 (1) RCT	Hedges' g 0,40, p<0,0459	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
<i>Coping (sömn)</i>	DBAS	N= 74 (1) RCT	MD: 18,11 (0,49 till 35,73)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT
<i>Acceptans</i>	CPAQ	N=95 (1) RCT	MD: 7,93 (3,94 till 11,92)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av KBT

MD: medelvärdesskillnad. SMD: standardiserad medelvärdesskillnad.

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

^A Effekten är statistiskt säkerställd för en av fyra delskalor.

^B Effekten är inte statistiskt säkerställd för någon av de fyra delskalorna.

¹ Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

² Underlaget har begränsningar till följd av få studier och/eller få deltagare.

³ Studierna visar på resultat som skiljer sig från varandra och/eller där effektstorleken skiljer sig markant.

⁴ Hög bortfall och brister i enskilda studiers tillförlitlighet.

⁵ Det finns brister i enskilda studiers tillförlitlighet

9. Acceptance and Commitment Therapy

Acceptance and commitment therapy (ACT) syftar till att öka individens psykologiska flexibilitet och bidra till en bättre livskvalitet. I terapin arbetar man med acceptans (att låta tankar komma och gå utan att förneka, kämpa emot eller hålla fast dem), mindfulness (medveten närvaro), värdearbete (att identifiera vad som är viktigt för en själv snarare än vad som förväntas av andra) och medvetenhet om språkets inverkan på känslor. ACT skiljer sig från traditionell KBT med sitt fokus på att medvetandegöra tankar och känslor och att lära sig att leva med dem, snarare än att hitta strategier för att hantera dem [33].

9.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 9.1. Sammanfattning av resultaten för ACT i 3 månader jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling efter 6 månader (3 månader efter avslutad behandling)

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖
Livskvalitet	EQ-5D	↔	⊖
Kroppsfunktioner – smärta	Smärtintensitet	↔	⊖
Kroppsfunktioner – psykisk funktion			
	Depression	↑	⊖
	Katastrofering	↔	⊖
	Sömnkvalitet	↔	⊖
Personfaktorer – psykisk funktion – hantering	Acceptans	↑	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av ACT vid behandling av fibromyalgi (Tabell 9.1).

Det är enbart två studier med sammanlagt färre än 200 deltagare som ingår i underlaget, men de har båda genomförts i kliniskt relevanta sammanhang som är jämförbara med svenska förhållanden. Längre uppföljning och en tydligare rapportering av eventuella negativa effekter av behandlingen hade varit önskvärd. För att i framtiden kunna avgöra effekten av och nyttan med ACT vid fibromyalgi behövs fler studier med fler deltagare i vilka ACT jämförs med andra relevanta behandlingsinsatser.

9.2 ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling

9.2.1 Beskrivning av ingående studier

Två RCT-studier ingår i underlaget [69, 70]. En av studierna är utförd i Spanien [69] och en i Kanada [70]. Deltagarna var vuxna personer från 18 år med fibromyalgi enligt kriterierna ACR-1990 [69] eller ACR-2010 [70] (i snitt hade deltagarna haft diagnosen fibromyalgi i 10 [70] respektive 13 år [69]). I en av studierna [70] ställdes även krav på en smärtintensitet vid baslinjen motsvarande minst 4 på en skala mellan 0–10. Andelen kvinnor var över 90 procent i båda studier. Den genomsnittliga åldern var 40 [70] och 48 år [69]. Deltagarantalet var 156 [69] respektive 67 [70].

Formen för ACT skiljde sig mellan studierna. I en av dem [69] gavs ACT i grupp (GACT) med 8 sessioner under 3 månader med väntelista som kontroll, i den andra [70] gavs web-baserad ACT, där deltagarna fick 2 månader på sig att genomgå 7 moduler online, samtidigt som de fortsatte med tidigare insatt behandling. Kontrollgruppen fortsatte med tidigare insatt behandling. Effekterna av behandlingen har mätts efter avslutad behandling, samt 3–4 månader efter avslutad behandling. För mer information om de studier som ingår i underlaget, se Bilaga 3.

Bortfallet var cirka 25 procent [70] respektive 12 procent [69] och jämnt fördelat mellan ACT och kontrollgrupperna i båda studier.

9.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De utfall som undersökts är effekterna på fibromyalgisymtom mätt med FIQ, smärta, depression, katastrofering och acceptans. Alla utfall har mätts som skillnaden i förändring mellan ACT och väntelista/sedvanlig behandling direkt efter avslutad behandling samt 3–4 månader efter avslutad behandling.

Trots skillnaderna i hur behandlingen administrerats har vi valt att väga samman resultaten från studierna för att kunna uttala oss mer generellt om effekter av ACT vid behandling och rehabilitering av fibromyalgi.

9.2.3 Fibromyalgisymtom

Båda studier med sammanlagt 165 deltagare ingår i analysen [69, 70].

9.2.3.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -18,46 (95% KI -21,27 till -16,64) på FIQ-skalan – till fördel för ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling (Figur 9.2.3.3 och Tabell 9.3).

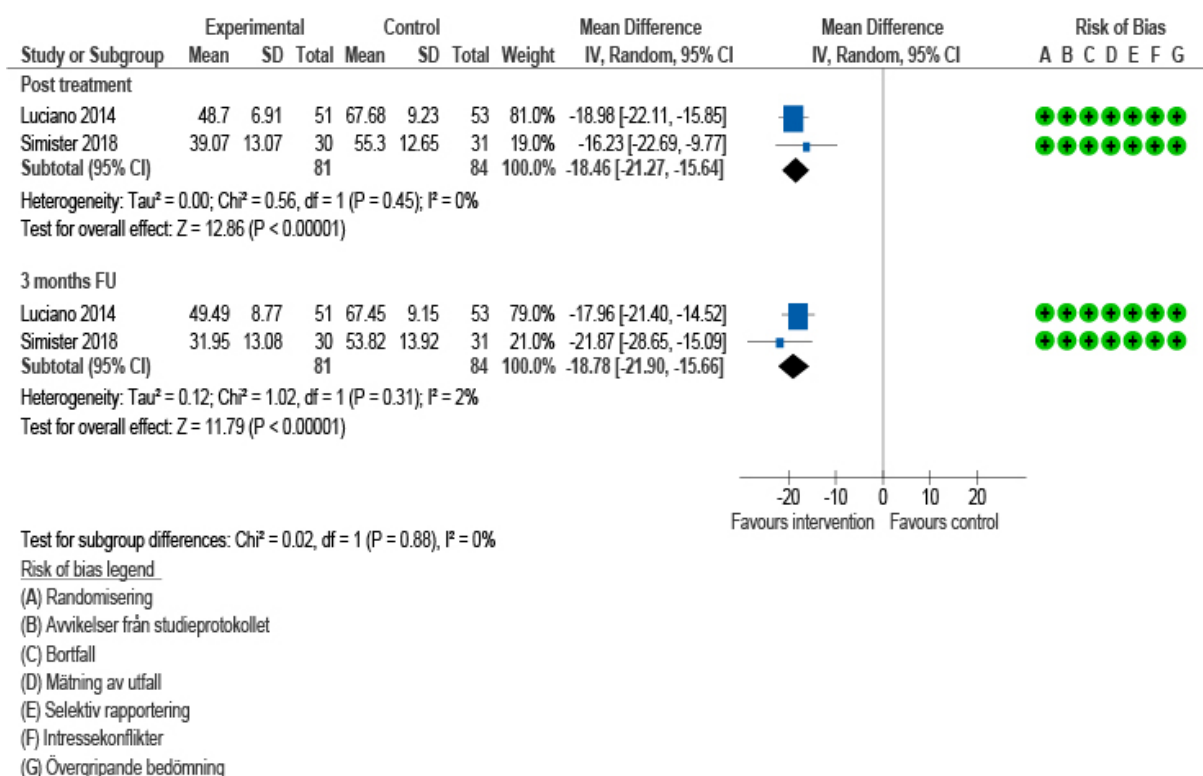
9.2.3.2 Effekten 3 månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -18,78 (95% KI -21,90 till 15,66) på FIQ-skalan – till fördel för ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling (Figur 9.2.3.3 och Tabell 9.3).

9.2.3.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

För båda tidpunkter har vi vid evidensgraderingen gjort avdrag för brister i studiernas överförbarhet (på grund av att ACT administrerats på olika sätt) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (på grund av att enbart två studier ingår i underlaget – och att fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av ACT på fibromyalgisymtom (Tabell 9.3).

Figur 9.2.3.3. Effekten av ACT i grupp eller via webb jämfört med väntelista/sedvanlig behandling på fibromyalgisymtom. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna direkt efter behandling, samt tre månader efter avslutad behandling



9.2.4 Livskvalitet

En studie, den i vilken ACT gavs face-to-face som gruppbehandling vid 8 tillfällen, ingår i underlaget [69]. Det är 104 deltagare som ingår i analyserna. Livskvalitet mättes med EQ-5D.

9.2.4.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -13,1 ($p > 0,05$) på EQ-5D. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

Effekten tre månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -10,06 ($p > 0,05$) på EQ-5D.

Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

9.2.4.2 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Eftersom resultaten har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av ACT på hälsorelaterad livskvalitet (Tabell 9.3).

9.2.5 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

En studie har undersökt utfallet [69], vilket är den studie i vilken ACT gavs face-to-face som gruppbehandling vid 8 tillfällen. Det är 104 deltagare som ingår i analyserna. Smärtintensitet har mätts med en 100 millimeter lång VAS-skala för smärta (PVAS).

9.2.5.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -17,6 ($p > 0,05$) millimeter på VAS. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

9.2.5.2 Effekten tre månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -16,17 ($p > 0,05$) millimeter på VAS. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

9.2.5.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Eftersom resultaten har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av ACT på smärtintensitet (Tabell 9.3).

9.2.6 Kroppsfunktioner – depression

Båda studier med sammanlagt 165 deltagare ingår i analysen [69, 70]. I den studie som erbjudit ACT face-to face mätts depressionsskalan i HADS [69]. I den studie som erbjudit webbaserad ACT är depression mätt med CES-D [70]. Eftersom utfallet mätts med olika skalor har vi analyserat och redovisar resultatet som en standardiserad medelvärdesskillnad.

9.2.6.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var SMD -1,36 (95% KI -2,34 till -0,38) – till fördel för ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling (Figur 9.2.6.3 och Tabell 9.3).

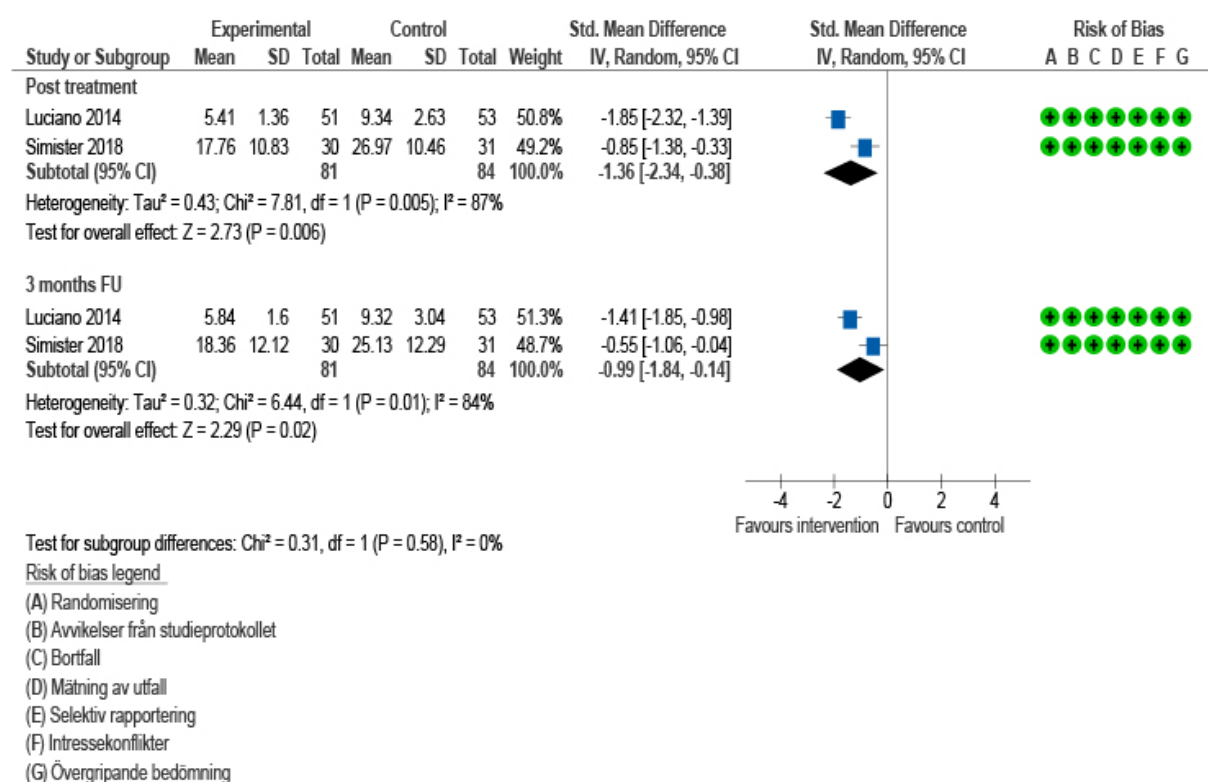
9.2.6.2 Effekten tre månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,99 (95% KI -1,84 till -0,14) – till fördel för ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling (Figur 9.2.6.3 och Tabell 9.3).

9.2.6.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

För båda tidpunkter har vi vid evidensgraderingen gjort avdrag för brister i studiernas överförbarhet (på grund av att ACT administrerats på olika sätt) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (på grund av att enbart två studier ingår i underlaget – och att fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av ACT på depression (Tabell 9.3).

Figur 9.2.6.3. Effekten av ACT i grupp eller via webb jämfört med väntelista/sedvanlig behandling på depression. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna direkt efter behandling, samt tre månader efter avslutad behandling



9.2.7 Kroppsfunktioner – katastrofering

En studie har undersökt utfallet, den i vilken ACT gavs face-to-face som gruppbehandling vid 8 tillfällen och som jämfört behandlingen med deltagare på väntelista [69]. Det är 104 deltagare som ingår i analyserna. Katastrofering har mätts med Pain Catastrophising Scale (PCS).

9.2.7.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -16,48 på PCS. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

9.2.7.2 Effekten tre månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -17,5 på PCS. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

Eftersom resultaten har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av ACT på katastrofering (Tabell 9.3).

9.2.8 Kroppsfunktioner – sömnkvalitet

En studie har undersökt utfallet [70], vilket är den studie i vilken ACT var webb-baserad och som jämfört behandlingen med deltagare som fått sedvanlig behandling. Det är 61 deltagare som ingår i analyserna. Sömnkvalitet har mätts med Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

9.2.8.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -2.69 ($p > 0,05$) på PSQI. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

9.2.8.2 Effekten tre månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -4,53 ($p > 0,05$) på PSQI. Resultatet talar till fördel för ACT jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Tabell 9.3).

9.2.8.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Eftersom resultaten har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av ACT på katastrofering (Tabell 9.3). .

9.2.9 Personfaktorer – acceptans

Båda studier med sammanlagt 165 deltagare ingår i analysen [69, 70]. Acceptans har i båda studier mätts med Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) med den skillnaden att en av studierna har använt en reviderad version (CPAQ-R) [70].

9.2.9.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var 18,57 (95% KI 12,31–24,83) på PSQI-skalan – till fördel för ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling (Figur 9.2.9.3 och Tabell 9.3).

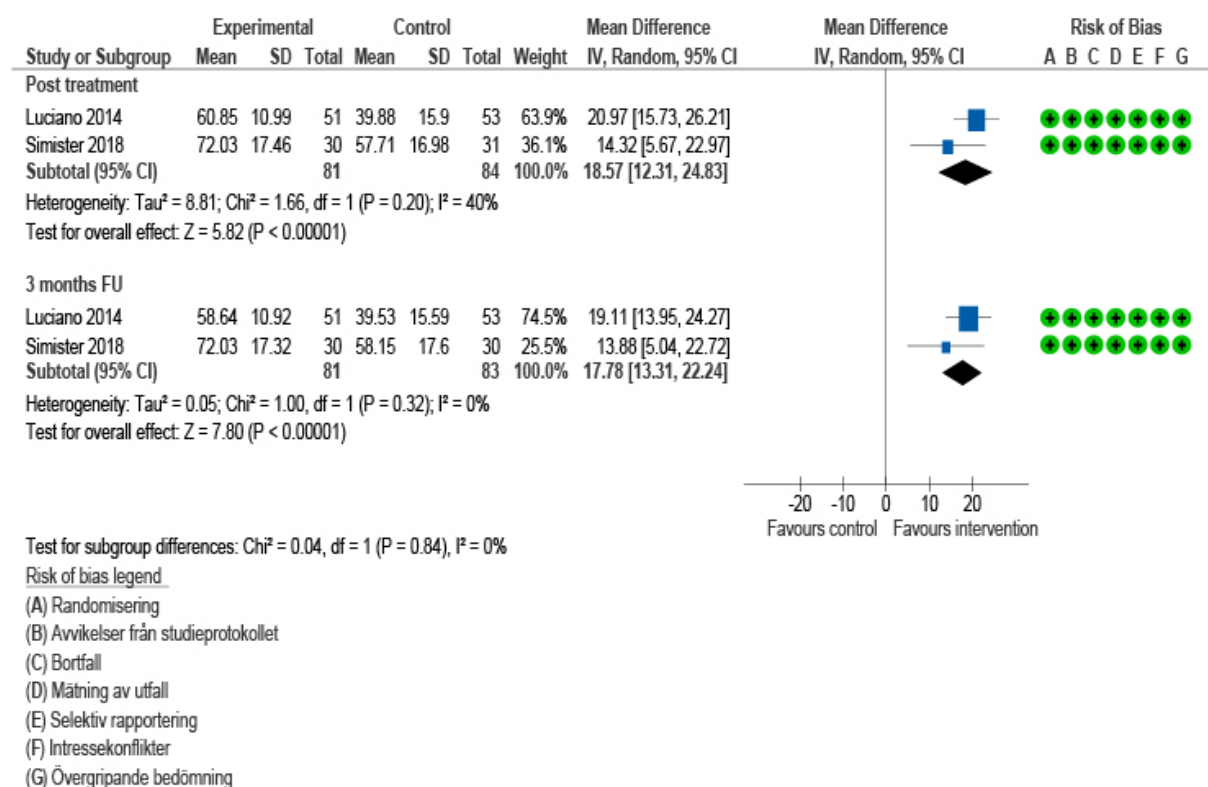
9.2.9.2 Effekten tre månader efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var 17,78 (95% KI 13,31–22,24) på PSQI-skalan – till fördel för ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling (Figur 9.2.9.3 och Tabell 9.3).

9.2.9.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

För båda tidpunkter har vi vid evidensgraderingen gjort avdrag för brister i studiernas överförbarhet (på grund av att ACT administrerats på olika sätt) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (på grund av att enbart två studier ingår i underlaget – och att fler studier kan ändra resultatet). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av ACT på acceptans (Tabell 9.3).

Figur 9.2.9.3. Effekten av ACT i grupp eller via webb jämfört med väntelista/sedvanlig behandling på acceptans. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna direkt efter behandling, samt tre månader efter avslutad behandling



9.2.10 Biverkningar

Studierna rapporterar inte särskilt om eventuella negativa effekter av behandlingen. I en av studierna anges 2 av 51 deltagare i ACT-gruppen valde att avbryta sin medverkan på grund av brist på effekt [69]. I övrigt var bortfallet i båda studier jämnt fördelat mellan behandlings- och kontrollgrupperna.

9.3 Sammanfattande resultattabell

Tabell 9.3. Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av ACT jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling direkt efter 3 månaders behandling och efter 6 månader (3 månader efter avslutad behandling).

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom						
	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N=165 (2) RCT	Post treatment -18,46 (-21,27 till -15,64)	⊖	Överförbarhet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		N=165 (2) RCT	3 månader post treatment -18,78 (-21,9 till -15,66)	⊖	Överförbarhet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Livskvalitet						
	EQ-5D	N=104 (1) RCT	Post treatment -13,1 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		N=104 (1) RCT	3 månader post treatment -10,06 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Kroppsfunktioner – smärta						
Smärtintensitet	VAS (100 millimeter)	N=104 (1) RCT	Post treatment -17,6 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
			3 månader post treatment -16,17 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten

<i>Depression</i>	HADS respektive CES-D	N=165 (2) RCT	<i>Post treatment</i> SMD -1,36 (-2,34 till -0,38)	⊖	Överförbarhet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		N=165 (2) RCT	<i>3 månader post treatment</i> SMD -0,99 (-1,84 till -0,14)	⊖	Överförbarhet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Katastrofering</i>	Pain Catastrophising Scale (PCS)	N=104 (1) RCT	<i>Post treatment</i> -16,48 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		N=104 (1) RCT	<i>3 månader post treatment</i> -17,5 (n.s)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Sömnkvalitet</i>	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	N=61 (1) RCT	<i>Post treatment</i> -2,69 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		N=61 (1) RCT	<i>3 månader post treatment</i> -4,53 (n.s)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Personfaktorer – psykisk funktion – hantering						
<i>Acceptans</i>	Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ)	N=165 (2) RCT	<i>Post treatment</i> 18,57 (13,95–24,83)	⊖	Överförbarhet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		N=165 (2) RCT	<i>3 månader post treatment</i> 17,78 (13,31–22,24)	⊖	Överförbarhet (-1) ¹ Smärre brister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Deltagarna har rekryterats från andra håll än klinik

² Ett litet underlag med få deltagare och osäkerhet om resultatens överförbarhet till svensk vård

10. Mindfulness Based Stress Reduction

Terapiformen mindfulness based stress reduction (MBSR) utvecklades i USA på 1970-talet och bygger på österländska yoga och meditationstekniker. I terapin får individen lära sig tekniker för en medveten och icke-värderande närvaro. Utöver fibromyalgi har MBSR prövats för att öka psykiskt välbefinnande hos i övrigt friska personer [71] och vid andra långvariga sjukdomstillstånd [72].

10.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 10.1. Sammanfattning av resultaten för MBSR i 2 månader jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling en tid efter avslutad behandling (2 respektive 10 månader)

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖
Livskvalitet	EQ-5D-5L SWLS	↓	⊖
Kroppsfunktioner – smärtupplevelse	Sensorisk smärta	↔	⊖
	Affektiv smärta	↔	⊖
Kroppsfunktioner – psykisk funktion			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Ångest och depression	↑	⊖
	Stress	↑	⊖
	Katastrofering	↑	⊖
	Sömnkvalitet	↔	⊖
Aktiviteter och delaktighet - funktionsbegränsning			
	Fysiska symtom	↔	⊖
	Kognitiva symtom	↑	⊖

*Redovisning av resultat som från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård/väntelista; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av MBSR vid behandling av fibromyalgi (Tabell 10.1).

De studier som ingår i underlaget har överlag genomförts i kliniskt relevanta sammanhang som är jämförbara med svenska förhållanden, men längre uppföljningslängder och en tydligare rapportering av eventuella negativa effekter av behandlingen hade varit önskvärd. För att i framtiden kunna avgöra effekten av och nyttan med MBSR vid fibromyalgi behövs fler studier med fler deltagare i vilka MBSR jämförs med andra relevanta behandlingsinsatser.

10.2 MBSR jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling

10.2.1 Beskrivning av ingående studier

Fyra randomiserade och kontrollerade studier ingår i underlaget [73-76]. Två av dem har utförts i Spanien [75, 76], en i USA [73] och en i Tyskland [74]. Deltagarna har varit vuxna personer över 18 år med fibromyalgi som rekryterats från en reumatologisk specialistklinik [75] eller via annonsering i media, patientorganisationer eller behandlande läkare [73, 74, 76]. I studien som utförts vid en reumatologklinik har patienterna diagnostiserats behandlats vid kliniken sedan i snitt cirka 13 år före MBSR-interventionen. I en av de övriga studierna har diagnosen fibromyalgi fastställts av forskarna inför studiestart [74] och i de två andra har forskarna begärt in intyg på diagnosen från behandlande läkare [73, 76]. I en av studierna framgår det inte hur länge deltagarna har haft fibromyalgi före studiestart [76], medan det i de två andra studierna varit i cirka 4 år. Tre studier har enbart inkluderat kvinnor [73, 74, 76], i den fjärde var andelen kvinnor cirka 98 procent.

MBSR gavs på ett liknande och enligt manual i tre studier [73-75]: Behandlingen gavs i grupp i cirka två timmar långa pass, ett pass per vecka, i åtta veckor. I en studie gavs behandlingen i grupp under en timme, ett pass per vecka, i 20 veckor [76]. Deltagarna har arbetat med avslappningsövningar enligt MBSR under träningspassen och också fått hemuppgifter för att träna själva hemma. Kontrollgrupperna har stått på väntelista för behandling [73, 74] eller fortsatt med vid kliniken sedvanlig behandling (vilket även MBSR-gruppen fortsatte med under studietiden) som enligt beskrivningen bestått av främst smärtlindrande, ångstdämpande och antidepressiva läkemedel [75, 76]. I en studie ingick även psykoedukation i sedvanlig behandling [76].

Bortfallet var cirka 14 procent i båda jämförelsegrupperna i en studie vid den sista uppföljningen [76], och 35 procent i studien som utförts vid reumatologkliniken [75]. I två studier var bortfallet ojämnt mellan grupperna. I en studie föll en lägre andel i MBSR-gruppen bort (20/32%) [73] och i en annan en högre andel (20,3/5,1%) [74]. För mer information om de studier som ingår i underlaget, se Bilaga 3.

10.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De utfall som undersökts är effekter på fibromyalgisymtom, hälsorelaterad livskvalitet, smärta, psykisk funktion (depression, ångest, stress, katastrofering och sömnkvalitet), fysiska och kognitiva symtom. Studierna har mätt utfallen direkt efter avslutad behandling och två

[73, 74], sex [76] respektive 10 månader efter avslutad behandling [75]. Man har analyserat skillnader i förändring mellan jämförelsegrupperna, men på grund av att vi saknat tillräckliga data för att beräkna detta i de sammanvägda meta-analyserna har vi i istället analyserat skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid tidpunkten för uppföljningsmätningen.

10.2.3 Fibromyalgisymtom

Två studier ingår i underlaget [74, 75]. Fibromyalgisymtom är mätt med FIQ i båda studier, men en av dem har använt en skala med spännvidden 0–10 och den andra med 0–100. Vi har därför valt att analysera och redovisa resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

10.2.3.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,45 (95% KI -0,81 till -0,08) – till fördel för MBSR jämfört med sedvanlig behandling eller väntelista (Figur 10.2.3.3 och Tabell 10.4).

10.2.3.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

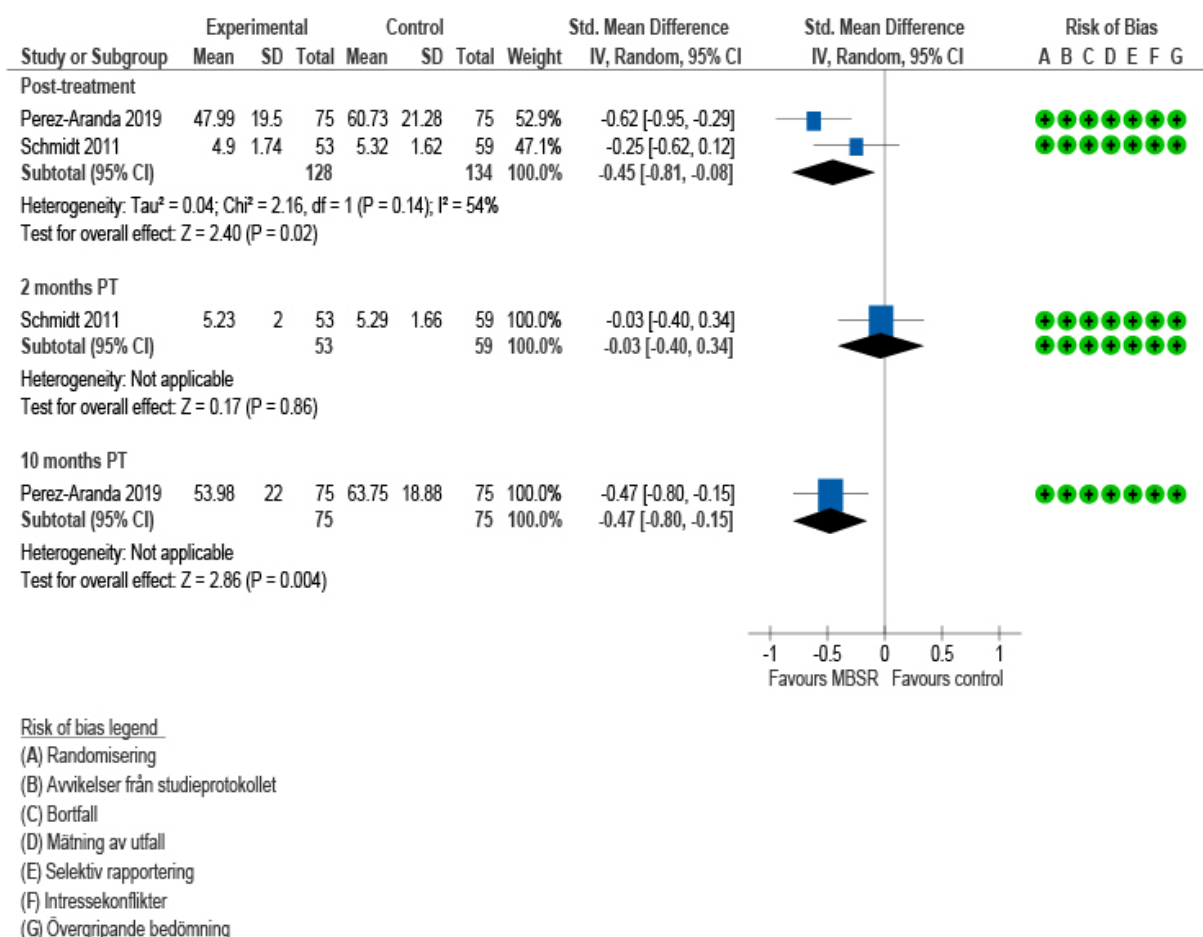
En studie med 112 deltagare ingår i en analys av effekten två månader efter avslutad behandling [74]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,03 (95% KI -0,4 till 0,34). Resultatet talar till fördel för MBSR jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 10.2.3.3 och Tabell 10.4).

En studie med 150 deltagare ingår i en analys av effekten tio månader efter avslutad behandling. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,47 (95% KI -0,80 till -0,15 – till fördel för MBSR jämfört med sedvanlig vård (Figur 10.2.3.3 och Tabell 10.4).

10.2.3.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vi evidensgraderingen av resultateten, både direkt efter en tid efter avslutad behandling, har vi dragit av för bristande överensstämmelse mellan studierna, för att underlaget består av enbart två studier (fler studier kan ändra resultatet) och för att överförbarheten till svensk klinik är osäker (deltagarna har rekryterats från utanför kliniken och behandling och vård kan skilja sig från svenska förhållanden). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av MBSR på fibromyalgisymtom (Tabell 10.4).

Figur 10.2.3.3. Effekten av MBSR jämfört med sedvanlig behandling/väntelista på fibromyalgisymtom. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna direkt efter behandling, samt två respektive 10 månader efter avslutad behandling



10.2.4 Livskvalitet

Två studier med sammanlagt 188 deltagare ingår i underlaget [75, 76]. MBSR har jämförts med sedvanlig vård. Livskvalitet är mätt med EQ-5D-5L respektive Satisfaction with life scale (SWLS). Vi har därför valt att analysera och redovisa resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

10.2.4.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

En studie med 104 deltagare ingår i analysen [76]. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD 0,20 (95% KI -0,19 till 0,58). Resultatet talar till fördel för MBSR jämfört med sedvanlig behandling, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 10.2.4.3 och Tabell 10.4).

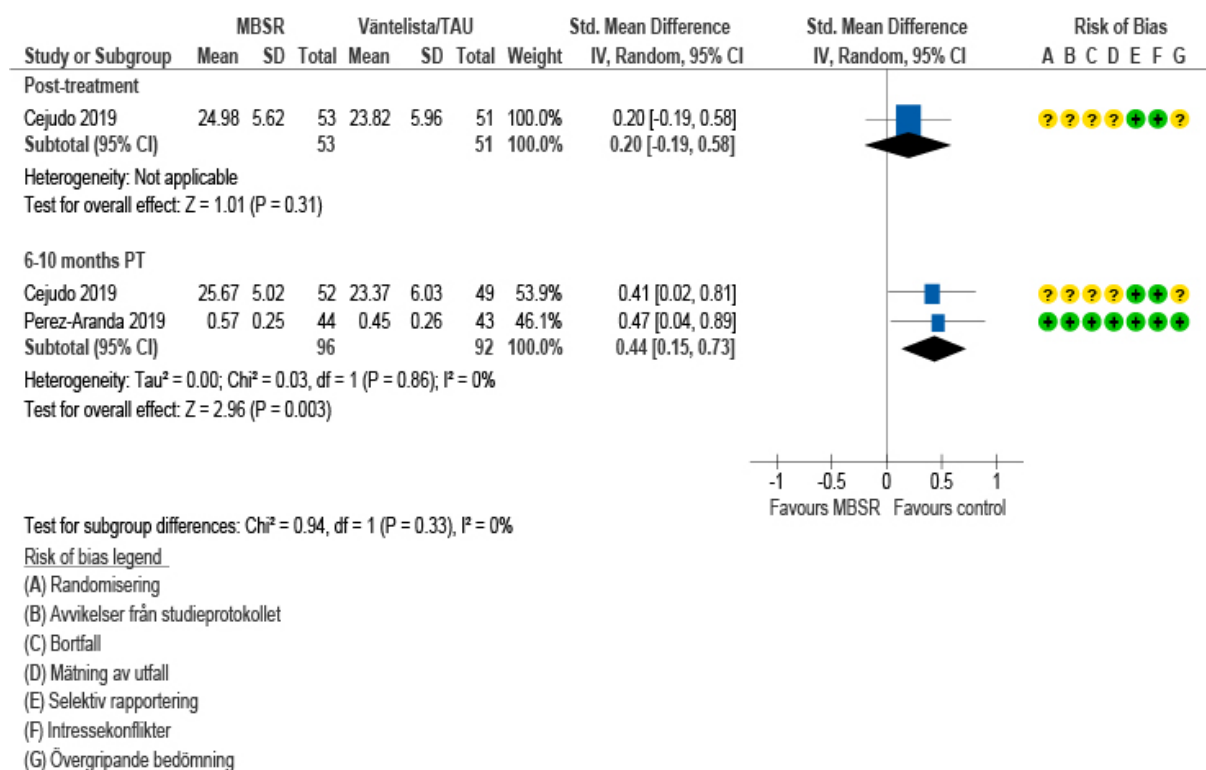
10.2.4.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Båda studier ingår i underlaget. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna sex respektive tio månader efter avslutade behandling var SMD 0,44 (95% KI 0,15 till 0,73) – till fördel för MBSR jämfört med sedvanlig behandling eller väntelista (Figur 10.2.4.3 och Tabell 10.4).

10.2.4.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vi evidensgraderingen av resultaten har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av ett högt bortfall), för att underlaget består av enbart två studier (fler studier kan ändra resultatet) och för att överförbarheten till svensk klinik är osäker (deltagarna har rekryterats från utanför kliniken och behandling och vård kan skilja sig från svenska förhållanden). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av MBSR på livskvalitet, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 10.4)

Figur 10.2.4.3. Effekten av MBSR jämfört med sedvanlig vård på hälsorelaterad livskvalitet. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna direkt efter behandling, samt sex till tio månader efter avslutad behandling



10.2.5 Kroppsfunktioner – smärta

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med en kontrollgrupp som stått på väntelista, ingår i underlaget [74]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på sensorisk eller affektiv smärtupplevelse (Tabell 10.4).

10.2.5.1 Smärtupplevelse – sensorisk smärta

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna (MBSR och väntelista) var -0,1 på subskalan för sensorisk smärtupplevelse på Pain Perception Scale (PPS) direkt efter behandlingens avslut. Två månader därefter var den 0,01. Resultaten visade inte någon statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna ($p > 0,05$) (Tabell 10.4).

10.2.5.2 Smärtupplevelse – affektiv smärta

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna (MBSR och väntelista) var -2,52 på subskalan för affektiv smärtupplevelse på Pain Perception Scale (PPS) direkt efter behandlingens avslut. Två månader därefter var den -2,28. Resultaten visade inte någon statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna ($p > 0,05$) (Tabell 10.4).

10.2.6 Kroppsfunktioner – depression

Två studier ingår i analysen [73, 74]. MBSR har i båda studier jämförts med väntelista. Depressiva symtom är mätt med två olika mätinstrument: Center for Epidemiologic Depression Scale (CES-D) [74] respektive Beck Depression Inventory (BDI). Vi har därför valt att analysera och redovisa resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

10.2.6.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,21 (95% KI -0,49 till 0,07). Resultaten talar till fördel för MBSR jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställda (Figur 10.2.6.3 och Tabell 10.4).

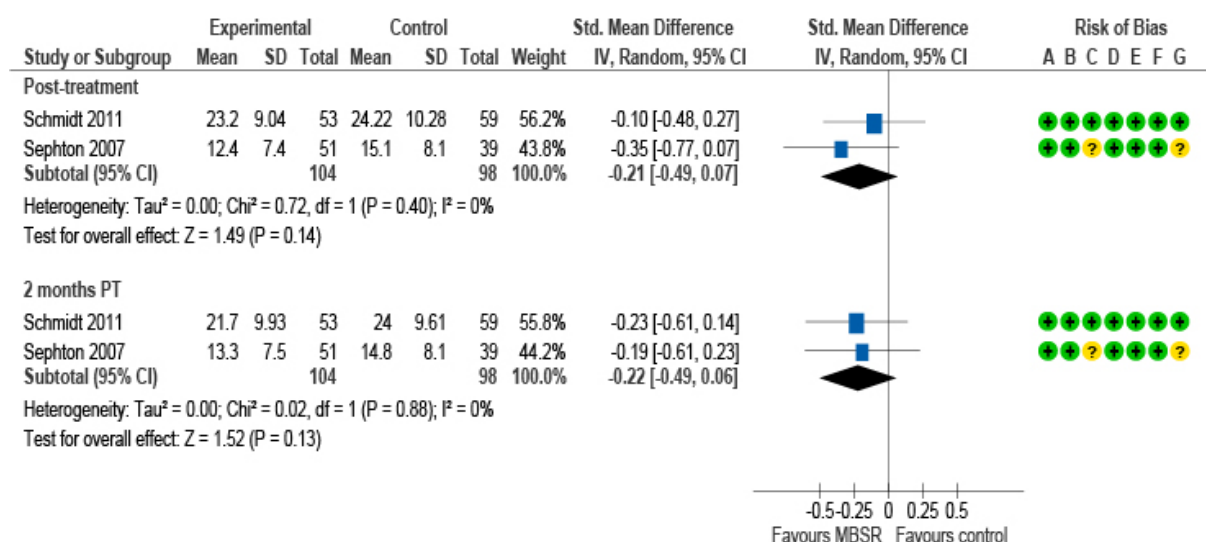
10.2.6.2 Effekten två månader efter avslutad behandling

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,22 (95% KI -0,49 till 0,06). Resultaten talar till fördel för MBSR jämfört med väntelista, men är inte statistiskt säkerställda (Figur 10.2.6.3 och Tabell 10.4).

10.2.6.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi dragit av för bristande precision (resultaten är osäkra), för att underlaget består av enbart två studier (fler studier kan stärka eller ändra resultatet) och för att överförbarheten till svensk klinik är osäker (deltagarna har rekryterats från utanför kliniken och behandling och vård kan skilja sig från svenska förhållanden). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av MBSR på depression, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling, (Tabell 10.4).

Figur 10.2.6.3. Effekten av MBSR jämfört med väntelista på depression. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna direkt efter behandling, samt två månader efter avslutad behandling



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

10.2.7 Kroppsfunktioner – ångest

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med en kontrollgrupp som stått på väntelista, ingår i underlaget [74]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Ångestsymtom har mätts med delskalan för State på State and Trait Anxiety Inventory (STAI). Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -0,1 vid behandlingens avslut och 0,01 två månader senare, det vill säga de indikerar en avsaknad av en effekt. Ett signifikanstest för skillnaden i förändring mellan grupperna över hela uppföljningstiden, från baslinjen till den sista uppföljningen, visar $p=0,04$ – för utvecklingsprofilen för de olika jämförelsegrupperna över tiden.

10.2.8 Kroppsfunktioner – emotionell oro (ångest och depression)

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med en kontrollgrupp som stått på väntelista, ingår i underlaget [75]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Emotionell oro (ångest och depressionssymtom i kombination) är mätt med Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var direkt efter avslutad behandling var -5,17 (95% KI -7,83 till -2,52) och -4,12 (95% KI -7,24 till -1,0) 10 månader därefter – till fördel för MBSR.

10.2.9 Kroppsfunktioner – emotionell oro (stress)

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med sedvanlig vård, ingår i underlaget [75]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Stress är mätt med Perceived Stress Scale (PSS) [75]. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -7,56 (95% KI -10,63 till -4,4) vid behandlingens avslut och -4,10 (95% KI -7,61 till -0,60) 10 månader senare – till fördel för MBSR.

10.2.10 Kroppsfunktioner – katastrofering

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med sedvanlig vård, ingår i underlaget [75]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Katastrofering mätt med Pain Catastrophising Scale (PCS). Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -7,94 (95% KI -11,84 till -4,04) vid behandlingens avslut och -7,06 (95% KI -11,41 till -2,70) 10 månader senare – till fördel för MBSR.

10.2.11 Kroppsfunktioner – sömnkvalitet

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med väntelista, ingår i underlaget [74]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Sömnkvalitet har mätts med Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -0,83 vid behandlingens avslut och -0,46 två månader senare. Ett signifikanstest för skillnaden i förändring mellan grupperna över hela uppföljningstiden, från baslinjen till den sista uppföljningen, visar $p > 0,05$ för skillnader i utvecklingsprofilerna över tiden – som inte är statistiskt säkerställt.

10.2.12 Aktiviteter och delaktighet – Fysiska symtom

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med väntelista, ingår i underlaget [74]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Fysiska symtom är mätt med Giessen Complaint Questionnaire (CGQ) och är skattade av deltagarna själva. Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var -5,47 vid behandlingens avslut och -2,73 två månader senare. Ett signifikanstest för skillnaden i utvecklingsprofiler mellan jämförelsegrupperna visar $p > 0,05$ och är därmed inte statistiskt säkerställt.

10.2.13 Aktiviteter och delaktighet – kognitiva symtom

Enbart en studie, i vilken MBSR jämförts med sedvanlig vård, ingår i underlaget [75]. Nedan redovisar vi resultaten, men eftersom de har hämtats från enbart en studie har vi bedömt att de inte räcker för att uttala oss om effekten av MBSR på ångest (Tabell 10.4).

Kognitiva symtom är mätt med Multidimensional Inventory of Subjective Cognitive Impairment (MISCI). Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var 7,64 (95% KI 3,64 till 11,64) vid behandlingens avslut och 9,16 (95% KI 4,26–14,5) 10 månader senare – till fördel för MBSR.

10.2.14 Biverkningar

Studien i vilken deltagarna hämtats från samma klinik som också utförde MBSR-interventionen, i vilken deltagarna levt med fibromyalgi i snitt cirka 13 år, rapporterar få biverkningar överlag [75]. I MBSR-gruppen angav 5 av 75 personer negativa men milda symtom efter interventionen. Vad symtomen bestod i beskrivs inte, men andra deltagare har rapporterat trötthet, huvudvärk och allmän spändhet. Bortfallet var ungefär detsamma i MBSR och i kontrollgruppen (cirka 25%) som fortsatte med sedvanlig vård under studietiden.

I övriga studier saknas rapporter om eventuella biverkningar. I en studie som jämfört MBSR med en KBT-intervention var bortfallet ungefär detsamma i båda grupper (27 och 29%). I en studie som jämfört MBSR med sedvanlig vård var bortfallet det samma i båda grupperna (12 och 15%), men 6 deltagare (10%) avbröt sin behandling i MBSR-gruppen jämfört med ingen av de som genomgick sedvanlig vård [76]. I studierna som jämfört MBSR med väntelista var bortfallet högre i MBSR-gruppen i en av dem (20% jämfört med 5 väntelistegruppen) [74], men lägre i den andra (20% jämfört med 32 i väntelistegruppen) [73].

10.3 MBSR jämfört med andra aktiva behandlingar

Enstaka studier har jämfört MBSR med annan aktiv behandling. För fullständighetens skull ger vi information om studierna. Vi har avstått från att redovisa och tabellera resultat eftersom vår bedömning är att de inte räcker för att uttala oss om jämförelserna.

10.3.1 MBSR jämfört med en KBT-intervention

En RCT-studie från Storbritannien med 148 deltagare har jämfört MBSR med kognitiv beteendeterapi (KBT) [77]. Deltagarna var vuxna personer mellan 18 och 65 år med fibromyalgi (en sedan tidigare ställd diagnos bekräftades brevlades av deltagarens läkare till studiekansliet). Cirka 83 procent var kvinnor.

MBSR gavs i grupp i två timmar långa pass, en gång i veckan, i 8 veckor. Behandlingen var manualbaserad. Även KBT-behandlingen gavs i grupp och i åtta två timmar långa pass under

8 veckor. KBT-interventionen beskrivs som främst psykoedukativ och saknar annars sedvanliga moment som tillämpning av utbildningsinnehållet och hemuppgifter. Av den anledningen är studien inte med i utvärderingen av KBT i den här rapporten.

10.3.2 MBSR jämfört med FibroQol – ett utbildningsprogram

En studie med två kontrollarmar, som ingår även i underlaget för jämförelsen med väntelista/sedvanlig behandling [75], har jämfört MBSR med en aktiv kontrollgrupp som fick ett främst psykoedukativt utbildningsprogram, FibroQol.

FibroQol var en manualbaserad intervention som gavs i grupp i två timmar långa pass, en gång per vecka i 8 veckor. Programmet innehöll utbildning om smärtfysiologi och hantering av symtom, samt träning i självhypnos för djup avslappning. Deltagarna fick hemuppgifter för att träna självständigt hemma.

10.3.3 MBSR jämfört med träning i avslappning

Ytterligare en studie med två kontrollarmar, som ingår även i underlaget för jämförelsen med väntelista/sedvanlig behandling [74], har jämfört MBSR med en aktiv kontrollgrupp som fick träning i avslappning.

Avslappningsövningarna gavs, som MBSR-interventionen, i grupp i sju 2 ½ timmar långa pass under 8 veckor. Övningarna innehöll moment av gemensamma diskussioner och stöd, ett program för muskelrelaxation (Jacobson Progressive Muscle Relaxation Training – PMR) och flexibilitetsövningar. Deltagarna fick hemuppgifter för att träna självständigt hemma.

10.4 Sammanfattande resultattabeller

Tabell 10.4. Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av MBSR jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling direkt efter 2 månaders behandling och 2 respektive 10 månader efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom						

	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	N=262 (2) RCT	<i>Post-treatment</i> SMD -0,45 (-0,81 till -0,08)	⊖	Överensstämmelse (-1) ¹ Smärrebrister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
		<i>2 månader PT:</i> N=112 (1) RCT <i>10 månader PT:</i> N=150 (1) RCT	<i>2 månader PT:</i> SMD -0,03 (-0,4 till 0,34) <i>10 månader PT:</i> SMD -0,47 (-0,80 till -0,15)	⊖	Överensstämmelse (-2) ¹ Smärrebrister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Livskvalitet						
	Satisfaction with life scale (SWLS)	<i>Post-treatment</i> N=104 (1) RCT <i>10 månader PT:</i>	<i>Post-treatment</i> SMD 0,20 (-0,19 till 0,58) <i>10 månader PT:</i>	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
	SWLS EQ-5D-5L	N=188 (2) RCT	SMD 0,44 (0,15 till 0,73)	⊖	Brister i tillförlitlighet (-1) ³ Smärrebrister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Kroppsfunktioner – smärta						
<i>Sensorisk smärtupplevelse</i>	Pain Perception Scale (PPS) – sensory subscale	N=102 (1) RCT	<i>Post-treatment:</i> -0,1 (n.s.) <i>2 månader PT:</i> 0,01 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Affektiv smärtupplevelse</i>	Pain Perception Scale (PPS) – affective subscale	N=102 (1) RCT	<i>Post-treatment:</i> -2,52 (n.s.) <i>2 månader PT:</i> -2,28 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Kroppsfunktioner – psykisk funktion						
<i>Depression</i>	CES-D respective Beck Depression Inventory (BDI)	N=102 (2) RCT	<i>Post-treatment</i> SMD -0,21 (-0,49 till 0,07) <i>2 månader PT:</i> SMD -0,22 (-0,49 till 0,06)	⊖	Precision (-2) ³ Smärrebrister (-2) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Ångest</i>	State and Trait Anxiety Inventory (STAI) –	N=102 (1) RCT	<i>Post-treatment:</i> -0,1 <i>2 månader PT:</i>	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för

	delskalan för Trait		0,01 (p=0,04)			att bedöma effekten
<i>Emotionell oro (ångest och depression)</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	N=150 (1) RCT	<i>Post-treatment</i> -5,17 (-7,83 till -2,52) <i>10 månader PT</i> -4,12 (-7,24 till -1,0)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Emotionell oro (stress)</i>	Perceived Stress Scale (PSS)	N=150 (1) RCT	<i>Post-treatment</i> -7,56 (-10,63 till -4,40) <i>10 månader PT</i> -4,10 (-7,61 till -0,60)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Katastrofering</i>	Pain Catastrophising Scale (PCS)	N=150 (1) RCT	<i>Post-treatment</i> -7,94 (-11,84 till -4,04) <i>10 månader PT</i> -7,06 (-11,41 till -2,70)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Sömnkvalitet</i>	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	N=102 (1) RCT	<i>Post-treatment</i> -0,83 <i>2 månader PT</i> -0,46 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Aktiviteter och delaktighet - funktionsbegränsning						
<i>Fysiska symtom</i>	Giessen Complaint Questionnaire (GCQ)	N=102 (1) RCT	<i>Post-treatment</i> -5,47 <i>2 månader PT</i> -2,73 (n.s.)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Kognitiva symtom</i>	Multi-dimensional Inventory of Subjective Cognitive Impairment (MISCI)	N=150 (1) RCT	<i>Post-treatment</i> 7,64 (3,64 till 11,64) <i>10 månader PT</i> 9,16 (4,26 till 14,05)	⊖	Enbart en studie	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹Den uppskattade effektstorleken skiljer sig väsentligt mellan studier

²Ett litet underlag med få deltagare och osäkerhet om resultatens överförbarhet till svensk vård

³Konfidensintervallet överskrider gränsen för ingen effekt – resultatet är inte statistiskt säkerställt

11. Guidad fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet och träning är en grundpelare vid behandling och rehabilitering av personer med fibromyalgi. Med guidad fysisk aktivitet avser vi fysisk aktivitet och träning under handledning av en behandlare, oftast en fysioterapeut. Omfattningen av insatserna och deras innehåll skiljer sig mellan de studier som ingår i underlaget, men de har alla det gemensamt att studiedeltagarna deltagit i organiserade träningspass och att de fått aktiva instruktioner och handledning av behandlaren. De undersökta insatserna har jämförts med andra men mindre omfattande insatser för fysisk aktivitet och träning, med sedvanlig vård som även den kan ha innehållit moment av fysisk aktivitet, eller med väntelista. Jämförelsealternativen har inte innehållit guidad fysisk aktivitet.

11.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 11.1.a Sammanfattning av resultaten för guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista, sedvanlig behandling, eller annan mindre omfattande intervention i samband med avslutad behandling

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
<i>Fibromyalgisymtom</i>			
	FIQ	↑	⊖⊖
<i>Livskvalitet</i>			
	Psykisk livskvalitet	↔	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖
	Patientrapporterad global förändring	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner – smärta</i>			
	Smärtintensitet	↑	⊖⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Sömnkvalitet	↔	⊖
	Fatigue	↔	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet – funktionsbegränsning</i>			
	Aktiviteter i dagligt liv	↔	⊖
<i>Personfaktorer – psykisk funktion – hantering</i>			
	Acceptans	↔	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med kontrollalternativet; ↓ = försämring jämfört med kontrollalternativet; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Tabell 11.1.b Sammanfattning av resultaten för guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista, sedvanlig behandling, eller en mindre omfattande intervention en tid efter avslutad behandling (3–12 månader efter avslutad behandling)

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
<i>Fibromyalgisymtom</i>			
	FIQ	↑	⊖
<i>Livskvalitet</i>			
	Patientrapporterad global förändring	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner– smärta</i>			
	Smärtintensitet	↔	⊖
<i>Kroppsfunktioner– psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Emotionell oro/distress	↔	⊖
	Fatigue	↔	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet - funktionsbegränsning</i>			
	Aktiviteter i dagligt liv	↔	⊖
<i>Personfaktorer – psykisk funktion – hantering</i>			
	Acceptans	↔	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med kontroll; ↓ = försämring jämfört med kontroll; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget visar att guidad fysisk aktivitet kan minska fibromyalgisymtom och smärtintensitet direkt efter avslutad behandling, men resultat har låg evidens och fler studier kan komma att ändra det (Tabell 11.1.a).

För övriga utfall är underlaget osäkert och räcker inte för att bedöma effekten av guidad fysisk aktivitet vid fibromyalgi, när den jämförts med andra mindre omfattande insatser eller med väntelista (Tabell 11.1.a och Tabell 11.1.b).

Fler studier med fler deltagare som utförts med större metodologisk stringens behövs för att förbättra kunskapsläget.

11.2 Guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista, sedvanlig behandling, eller en mindre omfattande intervention

11.2.1 Beskrivning av ingående studier

Sju RCT-studier som rapporterats i nio olika artiklar ingår i underlaget [45, 78-85]. Två studier är utförda i Sverige [45, 84], två i USA [79-82] och en i vardera Kanada [83], Brasilien [85] och Italien [78]. Fem av studierna har inkluderat endast kvinnor [45, 79, 82-85]. Deltagarna har varit vuxna personer även om specifika ålderskriterier saknas i två studier [80, 81, 83]. I tre studier har man satt en övre åldersgräns på 60 [45, 78] respektive 65 år [85]. Fem studier specificerar att deltagarna ska uppfylla 1990 års kriterier för fibromyalgi från ACR [45, 78-82, 85] och i en av dem ställdes krav även på 2010 års kriterier [78]. I övriga har diagnosen fibromyalgi bekräftats av reumatolog eller författare till studien [83, 84]. I fem studier fanns begränsningar i hur fysiskt aktiva deltagarna fick ha varit innan studien påbörjades [45, 78-83]. En av studierna ställde krav på att deltagarna skulle klara att cykla med en styrka motsvarande 50 watt på träningscykel [45] för inklusion. I tre studier fanns krav på att annan eventuell behandling var stabil [79, 82, 83, 85]. Två studier har ställt krav på en lägsta nivå för smärtintensitet för inklusion [45, 78]. I samtliga studier var antalet deltagare under 100, och bortfallet varierade mellan 2 och 37 procent.

Jämförelsealternativen skiljer sig något mellan studierna, från väntelista [84, 85] och sedvanlig vård [79, 82, 83] till en mindre omfattande intervention som också innehåller visst stöd för fysisk aktivitet [45, 78, 80, 81] – men som saknar den aktiva guidning som interventionsgrupperna fått. Effekterna av behandlingen har mätts i samband med avslutad behandling, samt 3–12 månader efter avslutad behandling.

11.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De utfall som undersökts är effekterna på fibromyalgisymtom, hälsorelaterad livskvalitet, smärta, psykisk funktion, funktionsbegränsningar, patienttillfredsställelse (självskattad global förbättring) och personliga faktorer. Vi redogör också för de biverkningar som beskrivits i studierna. I de flesta fall har utfallet mätts som skillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativet vid den tidpunkt som jämförelsen gäller. Vissa utfall rapporteras som förändring från baslinjen, eller skillnad i förändring från baslinjen mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativet vid den tidpunkt som jämförelsen gäller. För vissa resultat saknas en direkt jämförelse mellan interventions- och jämförelsegrupperna.

Trots skillnaderna i jämförelsealternativ mellan studierna har vi valt att väga samman resultaten för att på ett användbart sätt kunna uttala oss mer generellt om effekter av guidad fysisk aktivitet. Vi bygger evidensgraderingen på de sammanvägda resultaten givet samtliga jämförelsealternativ – men redovisar även resultat för olika jämförelsealternativ.

11.2.3 Fibromyalgisymtom

Sex studier med sammanlagt 391 deltagare ingår i analyserna [45, 78-83, 85]. Tre av studierna har väntelista eller sedvanlig behandling som jämförelsealternativ [79, 82, 83, 85], i resterande tre är jämförelsen mindre omfattande intervention. Studierna har mätt fibromyalgisymtom med FIQ eller FIQR, och med skallängderna 0–10 eller 0–100. Av de anledningarna har vi valt att rapportera resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

11.2.3.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Samtliga studier ingår. Fyra av dem med sammanlagt 253 deltagare har vägts samman i en metaanalys [78-82, 85], övriga har vägts in narrativt [45, 83].

Skillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativen (en mindre omfattande intervention, sedvanlig behandling eller väntelista) i de fyra studier som vägts samman kvantitativt var SMD -0,86 (95% KI -1,20 till -0,52) – till fördel för guidad fysisk aktivitet. I de studier som jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling var skillnaden större än i de som jämfört med en annan mindre intervention (Figur 11.2.3.3.a). Även resultaten i de studier som vägts samman narrativt talar till fördel för guidad fysisk aktivitet (Figur 11.2.3.3.a och Tabell 11.3.a).

11.2.3.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Fem studier med 303 deltagare ingår. Tre av dem med sammanlagt 169 deltagare har vägts samman i en metaanalys [78, 80, 81, 85], övriga två med 134 deltagare har vägts in narrativt [45, 83].

Skillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativen (en mindre omfattande intervention, sedvanlig behandling eller väntelista) i de tre studier som vägts samman kvantitativt var SMD -0,66 (95% KI -1,30 till -0,02) – till fördel för guidad fysisk aktivitet. I studien som jämfört med väntelista/sedvanlig behandling talar resultat för en effekt till fördel för guidad fysisk men i studierna som jämfört med en annan mindre intervention skiljer sig

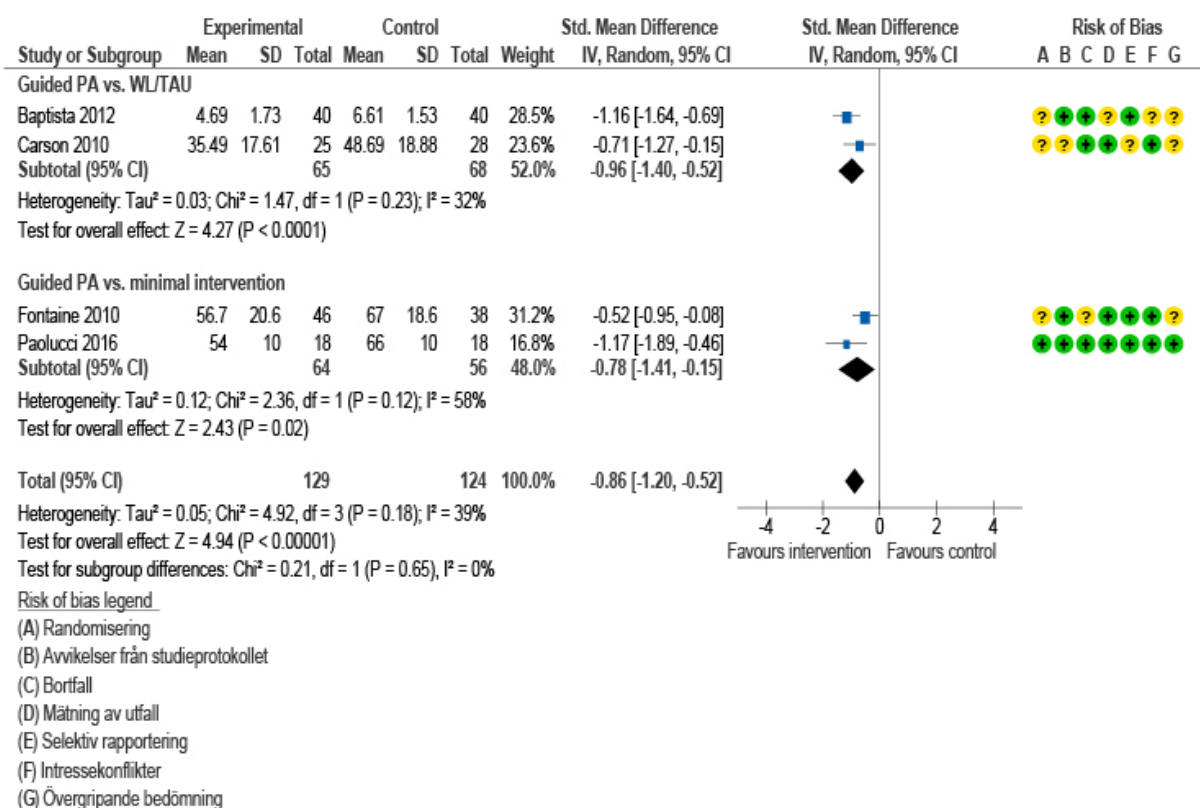
resultatet mellan studierna (Figur 11.2.3.3.b). Även i de studier som vägts in narrativt skiljer sig resultaten: en studie talar till fördel för guidad fysisk aktivitet [83], i den andra saknas annan information än att man inte såg några statistiskt säkerställda skillnader mellan jämförelsegrupperna [45] (Figur 11.2.3.3.b och Tabell 11.3.b). En studie redovisar resultat för deltagarna som fick guidad fysisk aktivitet 3 månader efter avslutad behandling, men saknar en kontrollerad jämförelse [79, 82]. En mindre förbättring sågs jämfört med mätningen i samband med avslutad behandling för FIQR Total score, men skillnaden över tid var inte statistiskt säkerställd ($p>0,01$).

11.2.3.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

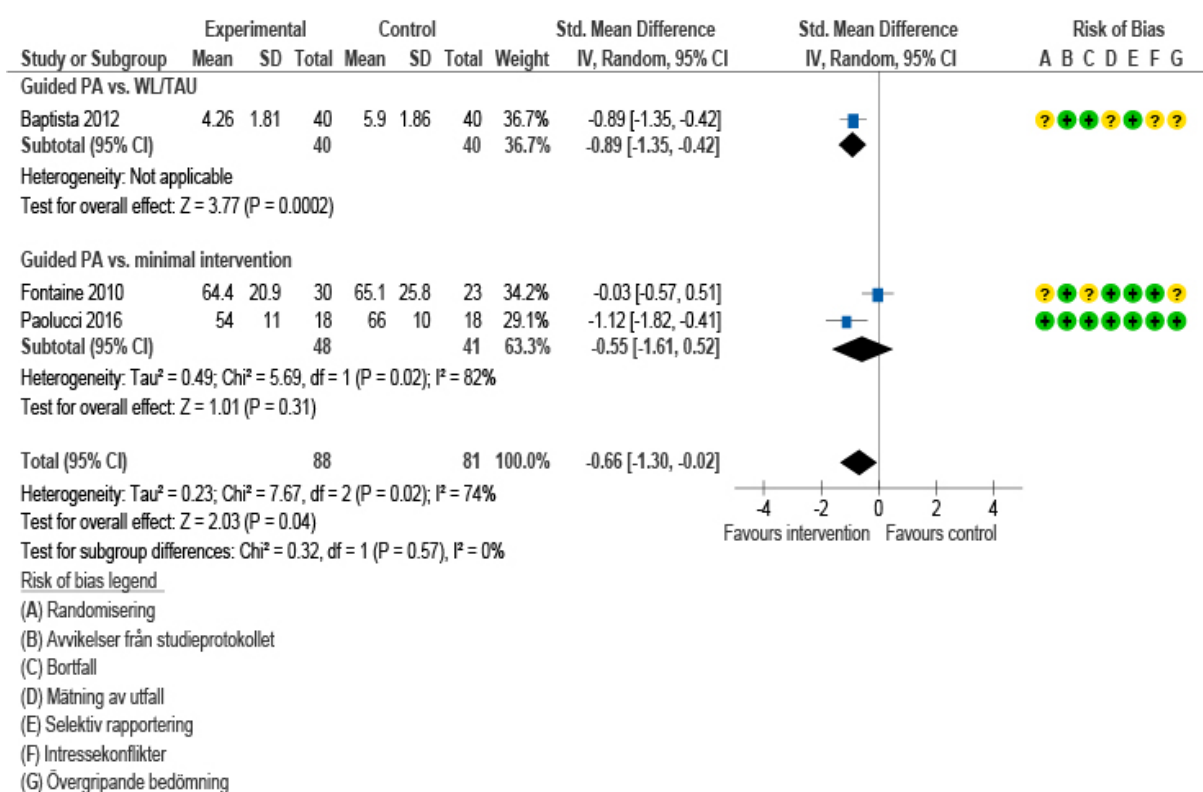
För resultaten i samband med *avslutad behandling* har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av brister i studierna som medför att resultaten kan vara snedvridna) och dels ett avdrag för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammanlagt få deltagare, enskilda narrativt sammanvägda resultat är inte statistiskt säkerställda och att utfallet har mätts på olika sätt i olika studier ökar osäkerheten). Vår bedömning är att guidad fysisk träning kan minska fibromyalgisymtom jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller TAU i samband med avslutad behandling, men att evidensen för detta är låg. (Tabell 11.3.a).

För resultaten en tid efter avslutad behandling har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet (på grund av brister i studierna som medför att resultaten kan vara snedvridna) och för bristande överensstämmelse i resultat mellan studier. Vi har även gjort avdrag för smärre brister på andra domäner: enskilda studier som vägts in narrativt har inte nått statistisk signifikans underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare. Att utfallet dessutom mätts på olika sätt i olika studier ökar osäkerheten. Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning leder till en minskning av fibromyalgisymtom jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller sedvanlig behandling en tid efter avslutad behandling (Tabell 11.3.b).

Figur 11.2.3.3.a Fibromyalgisymtom: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista/sedvanlig behandling eller annan mindre omfattande intervention. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna i samband med avslutad behandling



Figur 11.2.3.3.b Fibromyalgisymtom: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista/sedvanlig behandling eller annan mindre omfattande intervention. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna en tid efter avslutad behandling



11.2.4 Livskvalitet – psykisk livskvalitet

Två studier med sammanlagt 136 deltagare ingår i analyserna [84, 85]. Dessa har sammanvägts narrativt. En av studierna redovisar resultat från de delskalor som ingår i SF-36 Mental Components Summary respektive Physical Components Summary [85], den andra från delskalorna psychological health respektive physical health i The World Health Organization Quality of Life BREF (WHOQOL-BREF [84]. Båda studier jämför guidad fysisk aktivitet med väntelista.

11.2.4.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Båda studier ingår i sammanvägningen. Studierna ger ingen entydig bild om effekten sammantaget är till interventionens fördel i samband med avslutad behandling. Resultaten

indikerar fördel för guidad fysisk aktivitet. En av studierna rapporterar enbart mätvärden, den andra redovisar ett statistiskt test men resultatet är inte statistiskt säkerställt (Tabell 11.3.a).

11.2.4.2 Resultaten en tid efter avslutad behandling

En studie ingår i underlaget. Resultaten är mätt 4 månader efter avslutad behandling och redovisas för de delskalor som ingår i Mental Components Summary. Resultaten för samtliga delskalor talar till fördel för guidad fysisk aktivitet, men bara för delskalorna *role-emotional* och *mental health* sågs en statistiskt säkerställd effekt över tid ($p < 0,05$). (Tabell 11.3.b).

En studie redovisar resultat fyra månader efter avslutad behandling, den tidigare kontrollgruppen har då genomgått behandlingen och därför saknas en kontrollerad jämförelse [84]. Resultaten pekar mot att effekten av behandlingen kvarstår eller är något förbättrad fyra månader efter avslutad behandling.

11.2.4.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

För resultaten direkt efter avslutad behandling har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i precision samt ett för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare och utfallet har mätts på olika sätt i olika studier vilket ökar osäkerheten). För resultaten en tid efter avslutad behandling har vi bedömt att underlaget inte räcker för att ta ställning till effekten av guidad fysisk aktivitet eftersom det består av endast en mindre studie. Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning leder till en förbättring av psykisk livskvalitet jämfört med en mindre omfattande utformad intervention, väntelista eller sedvanlig behandlingen varken direkt eller en tid efter avslutad behandling. (Tabell 11.3. a och Tabell 11.3.b).

11.2.5 Livskvalitet – fysisk livskvalitet

Samma studier som de som mätt psykiska livskvalitet ingår i analyserna (se avsnitt 11.2.4).

11.2.5.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Båda studierna ingår i sammanvägningen. Studierna ger ingen entydig bild om effekten sammantaget är till interventionens fördel i samband med avslutad behandling. Resultaten

indikerar fördel för guidad fysisk aktivitet. En av studierna rapporterar enbart mätvärden, den andra redovisar ett statistiskt test men resultatet är inte statistiskt säkerställt (Tabell 11.3.a).

11.2.5.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

En studie ingår i underlaget. Resultatet är mätt 4 månader efter avslutad behandling och redovisas för de delskalor som ingår i Physical Components Summary. Resultaten för tre av fyra delskalor talar till fördel för guidad fysisk aktivitet, men enbart för delskalan *bodily pain* sågs en statistiskt säkerställd effekt över tid ($p < 0,05$). (Tabell 11.3.b).

En studie redovisar resultat fyra månader efter avslutad behandling, den tidigare kontrollgruppen har då genomgått behandlingen och därför saknas en kontrollerad jämförelse [84]. Resultaten pekar mot att effekten av behandlingen kvarstår eller är något förbättrad fyra månader efter avslutad behandling.

11.2.5.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

För resultaten direkt efter avslutad behandling har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i precision samt ett för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare och utfallet har mätts på olika sätt i olika studier vilket ökar osäkerheten). För resultaten en tid efter avslutad behandling har vi bedömt att underlaget inte räcker för att ta ställning till effekten av guidad fysisk aktivitet eftersom det består av endast en mindre studie. Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning leder till en förbättring av fysisk livskvalitet jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller sedvanlig behandlingen varken direkt eller en tid efter avslutad behandling. (Tabell 11.3.a och Tabell 11.3.b).

11.2.6 Livskvalitet – patientrapporterad global förändring

En studie med 53 deltagare undersöker patientskattad total förbättring mätt med Patient Global Impression of Change (PGIC), det är oklart hur många som ingår i analysen [79, 82]. Studien har jämfört guidad fysisk aktivitet med sedvanlig vård. En direkt jämförelse mellan grupperna saknas, istället har författarna redogjort för de värden man uppmätt i respektive grupp vid uppföljningarna.

11.2.6.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Medelvärde på PGIC var 5,05 (SD 0,72) i gruppen som fick guidad fysisk aktivitet att jämföra med 3,69 (SD 80,8) i gruppen som fick sedvanlig vård (Tabell 11.3.a).

11.2.6.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Studie redovisar resultat för deltagarna som fick guidad fysisk aktivitet 3 månader efter avslutad behandling, men saknar en kontrollerad jämförelse [79, 82]. Resultaten pekar mot en avtagande effekt av behandlingen vid uppföljning 3 månader efter avslutad behandling.

11.2.6.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av guidad fysisk aktivitet på patientskattad total förbättring eftersom det består av endast en studie (Tabell 11.3.a).

11.2.7 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

Sex studier med sammanlagt 411 deltagare ingår i underlaget i samband med avslutad behandling [45, 79-85]. Fyra av studierna har väntelista eller sedvanlig behandling som jämförelsealternativ [79, 82-85], i resterande två är jämförelsen en annan mindre omfattande intervention [45, 80, 81]. Smärtintensitet rapporteras som delskalan ”Pain” från FIQ/FIQR [45, 79, 82], ett genomsnitt av hundrigradig VAS-skala för smärta i övre respektive nedre delen av kroppen [83], med tiograderig VAS-skala [85], hundrigradig VAS-skala [80, 81] samt en 7-gradig NRS [84], vi har därför valt att rapportera resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

11.2.7.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Samtliga studier med sammanlagt 411 deltagare ingår i analysen [45, 79-85], fyra av dem har vägts samman kvantitativt [79, 80, 82-85] och två narrativt [45, 83].

Skillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativen (en mindre omfattande intervention, sedvanlig behandling eller väntelista) i de fyra studier som vägts samman kvantitativt var SMD -0,96 (95% KI -1,48 till -0,44) – till fördel för guidad fysisk aktivitet. I de studier som jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling var skillnaden större än i de som jämfört med en annan mindre intervention (Figur 11.2.6.3.a). I de studier som vägts

samman narrativt talar en till fördel för guidad fysisk aktivitet och en till nackdel, men effekterna är inte statistiskt säkerställda (Figur 11.2.6.3.a och Tabell 11.3.a).

11.2.7.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Fyra studier med sammanlagt 267 deltagare ingår i analysen [45, 80, 81, 83, 85], varav 2 narrativt [45, 83], två av dem har vägts samman kvantitativt och två narrativt [80, 81, 85].

Skillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativen (en mindre omfattande intervention, sedvanlig behandling eller väntelista) i de två studier som vägts samman kvantitativt var SMD -0,58 (95% KI -1,76 till 0,60) – och pekar mot en fördel för guidad fysisk aktivitet men är inte statistiskt säkerställt. Resultaten i de studier som vägts med narrativt skiljer sig från varandra: en studie visar en effekt till fördel för guidad fysisk aktivitet [83] men i en anges endast att man inte kunnat visa några statistiskt säkerställda skillnader mellan jämförelsegrupperna [45] (Figur 11.2.6.3.b och Tabell 11.3.b).

En studie redovisar resultat för deltagarna som fick guidad fysisk aktivitet 3 månader efter avslutad behandling, men saknar en kontrollerad jämförelse [79, 82]. En mindre förbättring sågs jämfört med mätningen i samband med avslutad behandling för FIQR Pain. En studie redovisar resultat fyra månader efter avslutad behandling, den tidigare kontrollgruppen har då genomgått behandlingen och därför saknas en kontrollerad jämförelse [84]. Resultaten pekar mot att effekten av behandlingen avtar något efter avslutad behandling.

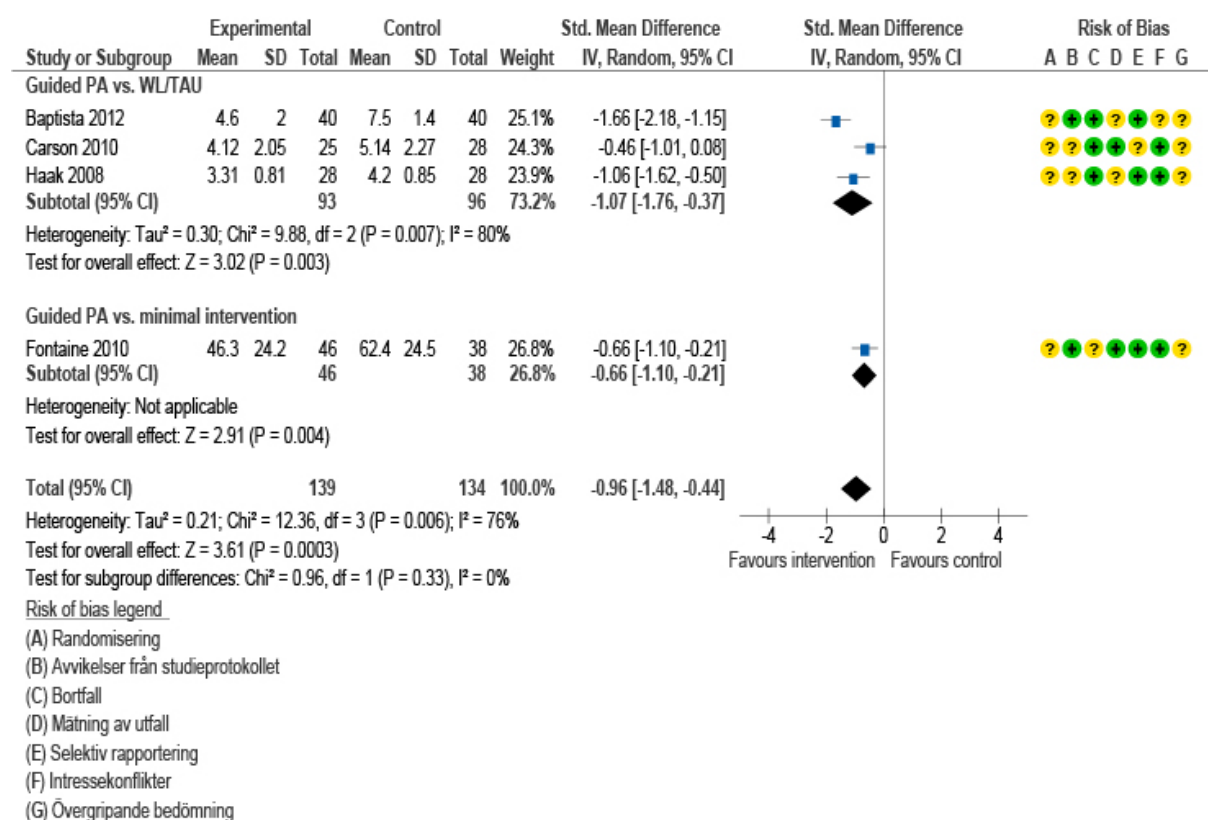
11.2.7.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

För resultaten direkt efter avslutad behandling har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare och utfallet har mätts på olika sätt i olika studier vilket ökar osäkerheten). Vår bedömning är att guidad fysisk träning kan minska smärtintensitet direkt efter avslutad behandling, jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller sedvanlig behandling. (Tabell 11.3.a).

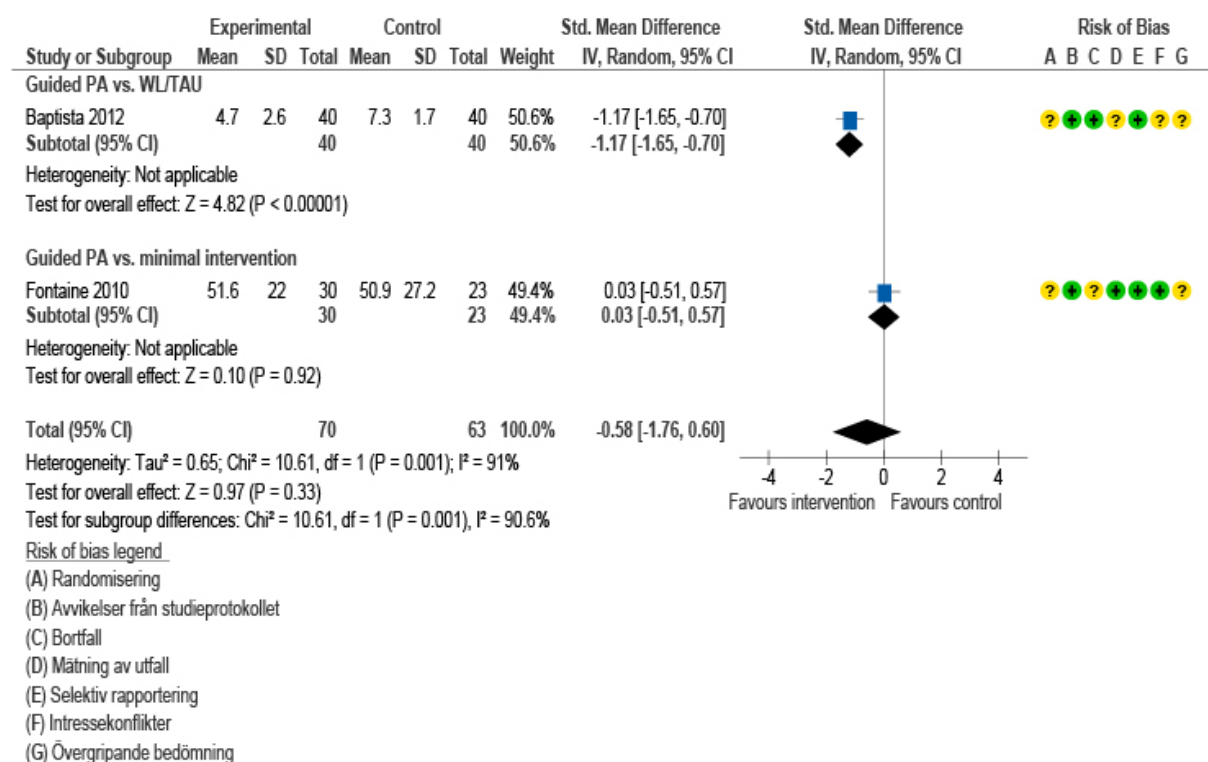
För resultaten en tid efter avslutad behandling har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet, för bristande överensstämmelse mellan studier (effektstorleken skiljer sig mellan studier), för bristande precision (den sammanvägda effekten är inte statistiskt säkerställd) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på

små studier med sammantaget få deltagare och ett högt bortfall). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning leder till minskad smärtintensitet en tid efter avslutad behandling, jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller sedvanlig behandling (Tabell 11.3.b).

Figur 11.2.6.3.a Smärtintensitet: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista/sedvanlig behandling/mindre omfattande intervention. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna i samband med avslutad behandling



Figur 11.2.6.3.b Smärtintensitet: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista/sedvanlig behandling/ mindre omfattande intervention. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna en tid efter avslutad behandling



11.2.8 Kroppsfunktioner – depression

Tre studier med sammanlagt 220 deltagare ingår i underlaget [80, 81, 84, 85]. Depressiva symtom är mätt med Beck Depression Inventory (BDI) i två studier (BDI-I och BDI-II) och med CES-D i den tredje. Därför rapporteras resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

11.2.8.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Samtliga tre studier med totalt 220 deltagare ingår i analysen [80, 81, 84, 85]. Skillnaden i förändring mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativen (en mindre omfattande intervention, sedvanlig behandling eller väntelista) var SMD -0,23 (95% KI -0,54 till 0,09). Resultat kan peka mot en fördel för guidad fysisk aktivitet men är inte statistiskt säkerställt. I den studie som jämfört med den mindre omfattande intervention är skillnaden mellan

jämförelsegrupperna knappt urskiljbar – men pekar, om något, i riktning till nackdel för guidad fysisk aktivitet. (Figur 11.2.7.3.a och Tabell 11.3.a).

11.2.8.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Två studier med sammanlagt 133 deltagare ingår i analysen [80, 81, 85]. Skillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och jämförelsealternativen (en mindre omfattande intervention, sedvanlig behandling eller väntelista) var -0,04 (95% KI -0,38 till 0,30). Det går inte att urskilja någon betydelsebärande skillnad mellan jämförelsegrupperna, varken vid jämförelsen med väntelista/sedvanlig vård eller med annan mindre intervention (Figur 11.2.7.3.b och Tabell 11.3.b).

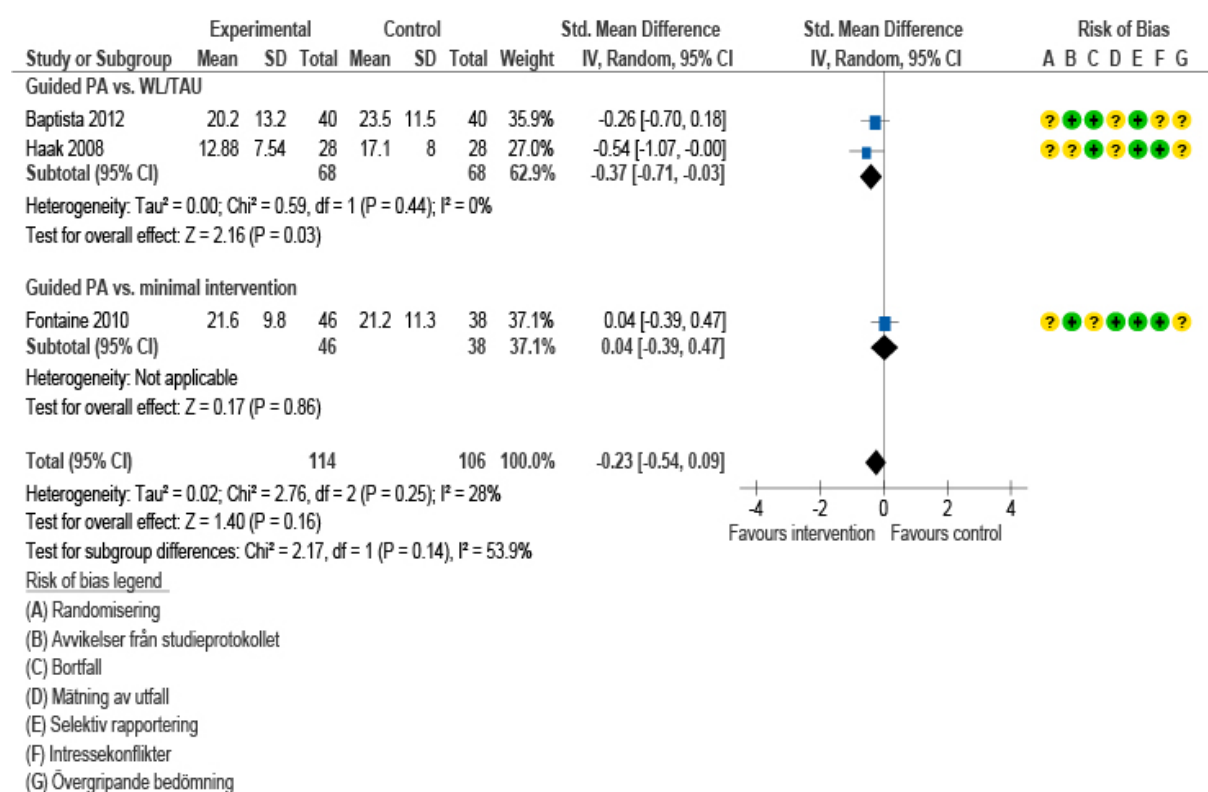
En studie redovisar resultat fyra månader efter avslutad behandling, den tidigare kontrollgruppen har då genomgått behandlingen och därför saknas en kontrollerad jämförelse [84]. Resultaten pekar mot att effekten av behandlingen kvarstår eller är något förbättrad efter avslutad behandling.

11.2.8.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

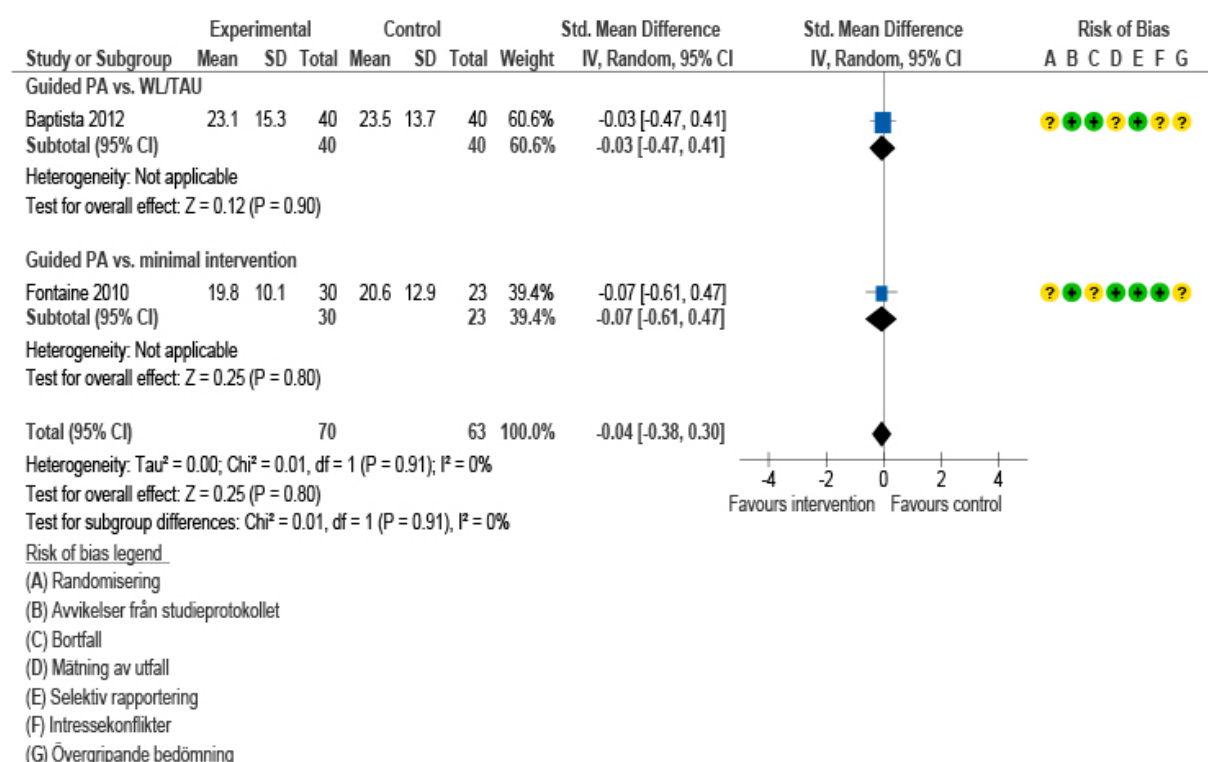
Vid evidensgradering av effekten direkt efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i resultatets precision (en statistiskt säkerställd effekt saknas) samt för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning minskar symtom på depression jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller sedvanlig behandling direkt efter avslutad behandling (Tabell 11.3.a).

Vid evidensgraderingen av effekten en tid efter avslutad behandling har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i precision (en statistiskt säkerställd effekt saknas) samt för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning minskar symtom på depression jämfört med en mindre omfattande intervention, väntelista eller sedvanlig vård en tid efter avslutad behandling (Tabell 11.3.b).

Figur 11.2.7.3.a Depression: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista/sedvanlig behandling eller en mindre omfattande intervention. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna i samband med avslutad behandling



Figur 11.2.7.3.b Depression: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista/sedvanlig behandling eller en mindre omfattande intervention. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna en tid efter avslutad behandling



11.2.9 Kroppsfunktioner – ångest

Två studier med sammanlagt 136 deltagare ingår i underlaget [84, 85]. Båda studier har jämfört guidad fysisk aktivitet med väntelista. Ångestsymtom är mätt med STAI-State och redovisas som medelvärdesskillnad. Resultaten har mätts enbart i samband med interventionens avslut.

11.2.9.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Medelvärdesskillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och väntelista var -6,01 (95% KI -13,05 till 1,03) – vilket talar för en fördel för guidad fysisk aktivitet, men resultatet är inte statistiskt säkerställt (Figur 11.2.8.3 och Tabell 11.3.a).

11.2.9.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

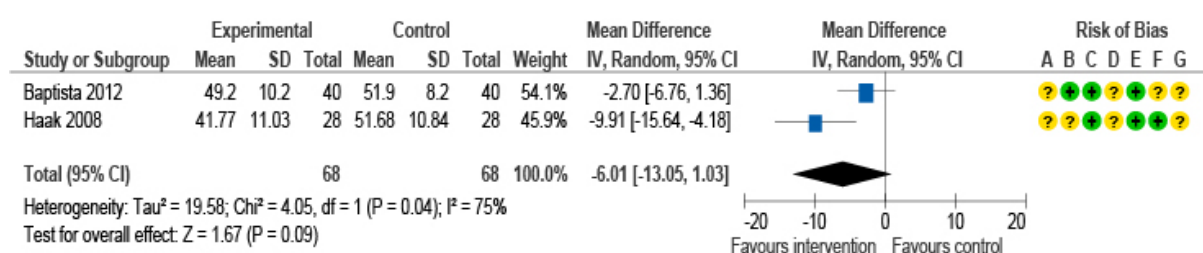
En studie med 80 deltagare undersökte effekten fyra månader efter avslutad behandling. Medelvärdesskillnaden mellan guidad fysisk aktivitet och väntelista indikerade en effekt till för -2,40 (95% KI -6,65 till 1,85), men resultatet är inte statistiskt säkerställt (Tabell 11.3.b).

En studie redovisar resultat fyra månader efter avslutad behandling, den tidigare kontrollgruppen har då genomgått behandlingen och därför saknas en kontrollerad jämförelse [84]. Resultaten pekar mot att effekten av behandlingen kvarstår eller är något förbättrad efter avslutad behandling.

11.2.9.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi dragit av för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i resultatets precision (en statistiskt säkerställd effekt saknas) samt ett avdrag för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning minskar ångestsymtom jämfört med väntelista. (Tabell 11.3.a och Tabell 11.3.b).

Figur 11.2.8.3 Ångest: Effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna i samband med avslutad behandling



Risk of bias legend

- (A) Randomisering
- (B) Avvikelser från studieprotokollet
- (C) Bortfall
- (D) Mätning av utfall
- (E) Selektiv rapportering
- (F) Intressekonflikter
- (G) Övergripande bedömning

11.2.10 Kroppsfunktioner – emotionell oro (distress)

En studie med 79 deltagare, i vilken guidad fysisk aktivitet jämförts med sedvanlig vård, ingår i underlaget. En direkt jämförelse mellan grupperna saknas, istället har studiens författare rapporterat förändringen över tid inom respektive grupp. Emotionell oro har mätts med Global Severity Index (GSI) – en sammanräkning av svar som lämnats på Symptom Checklist 90-Revised (SCL-90-R) [83]. Utfallet mättes inte i samband med avslutad behandling.

11.2.10.1 Effekten en tid efter avslutad behandling

Även efter nio månader kunde man urskilja en minskning av emotionell oro i båda grupper, men den gick inte att fastställa varken för guidad fysisk aktivitet (-0,16 och 95% KI -0,28 till 0,35) eller för sedvanlig vård (-0,09 och 95% KI -0,21 till 0,03) (Tabell 11.3.b).

11.2.10.2 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Resultaten hämtats från enbart en mindre studie och av den anledningen har vi bedömt att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av guidad fysisk aktivitet på emotionell oro/distress (Tabell 11.3.b).

11.2.11 Kroppsfunktioner – sömnkvalitet

En studie med 56 deltagare, i vilken guidad fysisk aktivitet jämförts med sedvanlig vård, har undersökt hur mycket återhämtning man upplever efter att ha sovit. I samma studie undersöker man också sömnkvalitet. I båda fallen mäts detta med en dagbok [84]. I samband med avslutad behandling var medelvärdet 3,51 (SD 0,24) i interventionsgruppen och 2,81 (SD 1,14) i kontrollgruppen för återhämtning under sömn och 4,04 (SD 1,06) i interventionsgruppen och 3,44 (SD 1,12) i kontrollgruppen för sömnkvalitet. Eftersom resultaten hämtats från enbart en studie har vi bedömt att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av guidad fysisk aktivitet på sömn (Tabell 11.3.a).

Samma studie redovisar resultat fyra månader efter avslutad behandling, den tidigare kontrollgruppen har då genomgått behandlingen och därför saknas en kontrollerad jämförelse [84]. Resultaten pekar mot att effekten av behandlingen avtar efter avslutad behandling.

11.2.12 Kroppsfunktioner – fatigue

Två studier med sammanlagt 142 deltagare ingår i underlaget [45, 80, 81]. Fatigue har mätts med Fatigue Severity Scale respektive delskalan för general fatigue i Multidimensional

Fatigue Inventory (MFI-20). I båda studier har interventionen jämförts med en annan mindre intervention. Resultaten har vägts samman narrativt.

11.2.12.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Båda studier redovisar en mindre effekt till fördel för guidad fysisk aktivitet, men resultaten är inte statistiskt säkerställda (11.3.a).

11.2.12.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Resultaten skiljer sig mellan de två studierna: En av dem visar en av studierna en effekt till fördel för guidad fysisk aktivitet. I den andra indikerar resultatet tvärtom till nackdel för interventionen, men författarna rapporterar inget statistiskt test för skillnaden (Tabell 11.3.b).

11.2.12.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten direkt efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för brister i studiernas tillförlitlighet, för brister i resultatets precision (resultaten inte statistiskt säkerställda) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på små studier med sammantaget få deltagare).

Vid evidensgraderingen av effekten en tid efter avslutad behandling Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning leder till en förbättring av uttrötthet – fatigue jämfört med en mindre omfattande intervention/väntelista/TAU i samband med avslutad behandling (Tabell 11.3.a). Vid evidensgraderingen av effekten en tid efter avslutad behandling har vi gjort samma avdrag som för resultatet direkt efter avslutad behandling (Tabell 11.3.b).

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om guidad fysisk träning minskar symtom på fatigue jämfört med en mindre intervention, varken direkt eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 11.3.a och Tabell 11.3.b).

11.2.13 Aktiviteter och delaktighet – aktiviteter i dagligt liv

En studie med 36 deltagare undersöker funktionsbegränsning avseende aktiviteter i det dagliga livet [78]. Utfallet är mätt med Health Assessment Questionnaire (HAQ). Studien har jämfört guidad fysisk aktivitet med en annan mindre intervention. En direkt jämförelse mellan

grupperna saknas, istället har författarna redogjort för de värden man uppmätt i respektive grupp vid uppföljningarna.

11.2.13.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Medelvärde på HAQ var detsamma i båda jämförelsegrupper: 1,0 (SD 0,6) i gruppen som fick guidad fysisk aktivitet och i gruppen som fick annan mindre intervention 1,5 (0,4) (Tabell 11.3.a).

11.2.13.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Medelvärde på HAQ var detsamma i båda jämförelsegrupper: 0,9 (SD 0,6) i gruppen som fick guidad fysisk aktivitet och 1,6 (SD 0,4) och i gruppen som fick annan mindre intervention (Tabell 11.3.b).

11.2.13.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Eftersom underlaget består av endast en liten studie har vi bedömt att det inte räcker för att uttala oss guidad fysisk aktivitet kan förbättra funktion avseende aktiviteter i det dagliga livet (Tabell 11.3.a och Tabell 11.3.b).

11.2.14 Personfaktorer – acceptans

En studie med 53 deltagare har undersökt aspekter som self-efficacy, copingstrategier och acceptans med The Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) [79, 82]. Studien har jämfört guidad fysisk aktivitet med sedvanlig vård. En direkt jämförelse mellan grupperna saknas, istället har författarna redogjort för de värden man uppmätt i respektive grupp vid uppföljningarna.

11.2.14.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Medelvärde på CPAQ var 75,40 (SD 13,10) i gruppen som fick guidad fysisk aktivitet att jämföra med 65,61 (SD 17,57) i gruppen som fick sedvanlig vård (Tabell 11.3.a).

11.2.14.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

En studie redovisar resultat för deltagarna som fick guidad fysisk aktivitet 3 månader efter avslutad behandling, men saknar en kontrollerad jämförelse [79, 82]. Resultatet, mätt med CPAQ, pekar mot att behandlingseffekten kvarstod.

11.2.14.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av guidad fysisk aktivitet på patientskattad total förbättring eftersom det består av endast en studie (Tabell 11.3.a).

11.2.15 Biverkningar

Ingen av studierna rapporterar en strukturerad uppföljning av biverkningar. En studie anger att en deltagare som genomgick guidad fysisk aktivitet avbröt behandlingen pga. negativa effekter [45].

11.3 Sammanfattande resultattabeller

Tabell 11.3.a. Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista, sedvanlig behandling eller en mindre omfattande intervention. Skillnad mellan grupper i samband med avslutad behandling där inte annat anges.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar <i>Resultat på kort sikt (direkt efter avslutad behandling)</i>
Fibromyalgi-symtom <i>Kvantitativ analys</i>	FIQ	n=253 (4) RCT	SMD= -0,86 (-1,41 till -0,52)	⊖⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ^{2,3}	Guidad fysisk träning kan förbättra fibromyalgisymtom.
<i>Narrativ analys</i>	FIQ	n=138 (2) RCT	Båda studier indikerar en positiv effekt, men den är osäker.			
Livskvalitet						
Psykisk livskvalitet <i>Narrativ analys</i>	SF-36 delskalor som utgör MCS WHOQOL-BREF delskala psychological health	n=136 (2) RCT	Båda studier indikerar en positiv effekt, men den är osäker.	⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ⁵ Smärre brister (-1) ^{2,3}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Fysisk livskvalitet <i>Narrativ analys</i>	SF-36 delskalor som utgör PCS WHOQOL-BREF delskala physiological health	n=136 (2) RCT	Båda studier indikerar en positiv effekt. I båda studier är resultaten osäkra.	⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ⁵ Smärre brister (-1) ^{2,3}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.

<i>Patientrapport erad global förändring</i>	PGIC	n=53 (1) RCT	Medelvärde I: 5,05 (SD 0,72) C: 3,69 (SD 80,8)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Kroppsfunktioner - smärta						
Smärt- intensitet	FIQ – delskala pain	n=273 (4) RCT	SMD= -0,96 (-1,48 till -0,44)	⊖⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Smärre brister (-1) ^{2, 3, 5}	Guidad fysisk träning kan minska smärtintensitet
Kvantitativ analys	VAS 0–10 respektive 0– 100 NRS 7-gradig					
Narrativ analys	FIQ – delskala pain VAS 0–100	n=138 (2) RCT	Resultaten visar ett bättre utfall för personer i interventionsgr uppen			
Kroppsfunktioner– psykisk funktion						
<i>Depression</i>	BDI CES-D	n=220 (3) RCT	SMD= -0,23 (-0,54 till 0,09)	⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ⁶ Smärre brister (-1) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Ångest</i>	STAI delskala state	n=136 (2) RCT	MD= -6,01 (-13,05 till 1,03)	⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ⁶ Smärre brister (-1) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Sömn</i>	Degree of restoration following sleep, VNS	n=56 1 (RCT)	Medelvärde I: 3,51 (SD: 1,24) C: 2,81 (SD: 1,14)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
	Sleep quality	n=56 1 (RCT)	Medelvärde I: 4,04 (SD: 1,06) C: 3,44 (SD: 1,12)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Fatigue</i>	MFI-20 delskala general fatigue FSS	n=142 (2) RCT	En liten effekt till fördel för interventionen men inte statistiskt signifikant	⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Precision (-2) ⁶ Smärre brister (-1) ²	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Aktiviteter och delaktighet - funktionsbegränsning						

<i>Aktiviteter i dagligt liv</i>	HAQ	n=36 (1) RCT	Medelvärde I: 1,0 (SD 0,6) C: 1,0 (SD 0,6)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Personfaktorer – psykisk funktion – hantering						
<i>Acceptans</i>	The Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ))	N=53 (1) RCT	Medelvärde I: 75,40 (SD 13,10) C: 65,61 (SD 17,57)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.

BDI = Beck Depression Inventory (I eller II); **CES-D** = Center For Epidemiologic Studies Depression Scale; **CPAQ** = The Chronic Pain Acceptance Questionnaire; **FIQ** = Fibromyalgia Impact Questionnaire (inklusive Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised); **FSS** = Fatigue severity scale; **HAQ** = Health Assessment Questionnaire; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Components Summary; **MFI-20** = Multidimensional Fatigue Inventory; **N** = number; **NRS** = Numerical Rating Scale; **PCS** = Physical Components Summary; **PGIC** = Patient Global Impression of Change; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **SF-36** = Short Form – 36; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskilnad; **STAI** = State-Trait Anxiety Inventory; **VAS** = Visual Analogue Scale; **VNS** = Visual Numeric Scale; **WHOQOL-BREF** = WHO Quality of Life BREF
 *Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊕⊕⊕⊕ = Hög tillförlitlighet; ⊕⊕⊕ = Måttlig tillförlitlighet; ⊕⊕ = Låg tillförlitlighet; ⊕ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlaget inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Studier med begränsningar i RoB-bedömning

² Underlaget bygger på små studier och har sammantaget få deltagare.

³ Utfallet har mätts på olika sätt vilket försvårar en robust tolkning.

⁴ Enskilda studier har bortfall som överstiger 20 procent.

⁵ Studierna ger ingen entydig bild om effekten sammantaget är till interventionens fördel.

⁶ Det sammanvägda punktestimatet visar inte på en statistiskt säkerställd effekt.

Tabell 11.3.b Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av guidad fysisk aktivitet jämfört med väntelista, sedvanlig behandling eller en mindre omfattande intervention. Skillnad mellan grupper 3–12 månader efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studie-design	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgi-symtom Kvantitativ analys	FIQ	n=169 (2) RCT	SMD= -0,66 (-1,30 till -0,02)	⊖	Studiekvalitet (-1) ¹ Bristande överensstämmelse (-1) ² Smärre brister (-2) ^{3,4}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Narrativ analys	Fibromyalgia Impact Questionnaire	n=134 (2) RCT	En studie indikerar positiv effekt men den är osäker			
Livskvalitet						

<i>Psykisk livskvalitet</i>	SF-36 delskalor som utgör MCS	n=80 (1) RCT	En studie indikerar positiv effekt men den är osäker	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Fysisk livskvalitet</i>	SF-36 delskalor som utgör PCS	n=80 (1) RCT	En studie indikerar positiv effekt men den är osäker	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Global förändring</i>	PGIC	n=531 (1) RCT	Medelvärde I: 4,07 (SD 1,11) C: Inte mätt	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Kroppsfunktioner - smärta						
<i>Smärt-intensitet</i> Kvantitativ analys	VAS 0–10 respektive 0–100	n=133 (2) RCT	SMD= -0,58 (-1,76 till 0,60)	⊖	Studiekvalitet (-1) ^{1,6} Bristande överensstämmelse (-1) ⁷ Precision (-2) ⁸ Smärre brister (-1) ^{3,4}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Narrativ analys	FIQ – delskala pain VAS 0–100	n=134 (2) RCT	En studie indikerar ett en positiv effekt men den är osäker, den andra visar tvetydiga resultat.			
Kroppsfunktioner– psykisk funktion						
<i>Depression</i>	BDI CES-D	n=133 (3) RCT	SMD= -0,04 (-0,38 till 0,30)	⊖	Studiekvalitet (-1) ^{1,6} Bristande precision (-2) ⁸ Smärre brister (-1) ^{3,9}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Ångest</i>	STAI-delskala ångest	N=80 (1) RCT	4 månader MD -2,40 (95% KI -6,65 till 1,85)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Emotionell oro/distress</i>	GSI beräknat från SCL-90-R	n=79 (1) RCT	Change from baseline (9 months) I: -0,16 (-0,28 till 0,35) C: -0,09 (-0,21 till 0,03)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Fatigue</i>	MFI-20 delskala general fatigue	n=107 (2)	En studie visar en effekt till fördel för interventionen, den	⊖	Studiekvalitet (-1) ^{1,6}	Underlaget räcker inte för

	FSS	RCT	andra en effekt till nackdel för interventionen		Bristande precision (-2) ⁸ Smärre brister (-2) ^{3,9}	att bedöma effekten.
Aktiviteter och delaktighet - funktionsbegränsning						
Aktiviteter i dagligt liv	HAQ	n=36	Medelvärde	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
		(1)	I: 0,9 (SD 0,7)			
		RCT	C: 0,9 (SD 0,7)			
Personfaktorer – psykisk funktion – hantering						
Acceptans	CPAQ	n=21	Medelvärde	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
		(1)	I: 72,6 (SD 14,1)			
		RCT	C: inte mätt			

BDI = Beck Depression Inventory (I eller II); **CES-D** = Center For Epidemiologic Studies Depression Scale; **CPAQ** = The Chronic Pain Acceptance Questionnaire; **FIQ** = Fibromyalgia Impact Questionnaire (inklusive Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised); **FSS** = Fatigue severity scale; **GSI** = Global Severity Index; **HAQ** = Health Assessment Questionnaire; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Components Summary; **MFI-20** = Multidimensional Fatigue Inventory; **N** = number; **NRS** = Numerical Rating Scale; **PCS** = Physical Components Summary; **PGIC** = Patient Global Impression of Change; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **SF-36** = Short Form – 36; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskilnad; **STAI** = State-Trait Anxiety Inventory; **SCL-90-R** = Symptom Checklist 90-Revised; **VAS** = Visual Analogue Scale; **VNS** = Visual Numeric Scale; **WHOQOL-BREF** = WHO Quality of Life BREF

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Studier med begränsningar i RoB-bedömning.

² Studierna skiljer sig åt om de visar på en statistiskt säkerställd effekt eller inte.

³ Underlaget bygger på små studier och har sammantaget få deltagare.

⁴ Utfallet har mätts på olika sätt vilket försvårar en robust tolkning.

⁵ Effekten är inte statistiskt säkerställd för två av fyra delskalor som ingår i MCS⁶ En studie analyserar deltagare som fullföljer studien oavsett följsamhet.

⁷ Effekttorlekarna skiljer sig åt i studierna. En studie visar på tvetydiga resultat för upper body pain och lower body pain. Flera studier visar på en effekt som inte är statistiskt säkerställd och som i ett fall indikerar nackdel för guidad fysisk aktivitet.

⁸ Det sammanvägda estimatet visar inte på en statistiskt säkerställd effekt.

⁹ Bortfallet hanteras inte i alla analyser.

12. Akupunktur

Akupunktur används för att behandla ett stort antal symtom på ohälsa, till exempel för att lindra smärta i muskler eller leder. Metoden definieras ofta som mekanisk, termisk eller elektrisk stimulering via nålar som penetrerar hud eller slemhinna och akupunktören utför den genom att sätta nålarna på specifika punkter i hudkostymen. Akupunktur har sitt ursprung i traditionell kinesisk och används idag både i traditionell medicinsk och i komplementär vård.

12.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 12.1.a Sammanfattning av resultaten för akupunktur jämfört med sedvanlig vård eller sham i samband med avslutad behandling.

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖
Livskvalitet	Psykisk livskvalitet	↑	⊖
	Fysisk livskvalitet	↑	⊖
Kroppsfunktioner – smärta			
	Smärtintensitet	↑	⊖
Kroppsfunktioner – psykisk funktion			
	Depression	↔	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring för akupunkturgruppen jämfört med kontrollalternativet; ↓ = försämring för akupunkturgruppen jämfört med kontrollalternativet; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna). För narrativa resultat anges effektens riktning endast om alla resultat i underlaget visar på en statistiskt säkerställd effekt i samma riktning.

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Tabell 12.1.b Sammanfattning av resultaten för akupunktur jämfört med sedvanlig vård eller sham 3 månader till 2 år efter avslutad behandling.

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
Fibromyalgisymtom	FIQ	↑	⊖
Livskvalitet	Psykisk livskvalitet	↔	⊖
	Fysisk livskvalitet	↔	⊖
Kroppsfunktioner – smärta			
	Smärtintensitet	↔	⊖
Kroppsfunktioner – psykisk funktion			
	Depression	↑	⊖
	Fatigue	↔	⊖
	Sömnkvalitet	↔	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring för akupunkturgruppen jämfört med kontrollalternativet; ↓ = försämring för akupunkturgruppen jämfört med kontrollalternativet; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna). För narrativa resultat anges effektens riktning endast om alla resultat i underlaget visar på en statistiskt säkerställd effekt i samma riktning.

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av akupunktur vid behandling av fibromyalgi (Tabell 12.1.a och Tabell 12.1.b).

Endast tre studier med ett mindre antal deltagare ingår i underlaget. Fler studier med fler deltagare hade kunnat bidra till mer tillförlitliga resultat.

12.2 Akupunktur jämfört med sham eller sedvanlig vård

12.2.1 Beskrivning av ingående studier

Tre RCT-studier ingår i underlaget [86-88]. Studierna är utförda i USA [86], Spanien [87] och Brasilien [88]. Deltagarna var vuxna personer från 17 år [86, 87], eller kvinnor mellan 20–70 [88] med diagnosen fibromyalgi enligt ACR-90.

De hade inte behandlats med akupunktur tidigare [86, 87] eller det senaste året [88]. Två studier ställde krav på en smärtintensitet motsvarande minst 4 på en 10-gradig VAS [86, 88] för inklusion.

Antalet deltagare varierade från 58 till 162 deltagare i de olika studierna och bortfallet var från 5 till 14 procent. Andelen kvinnor var mellan 88 och 100 procent. Utformningen av akupunktur-behandlingarna skiljde sig åt. I en studie bestod interventionen av nio sessioner med individuellt anpassad akupunktur fördelade över nio veckor [87]. I de två andra studierna gavs behandlingen på förutbestämda akupunkter vid 20 tillfällen under 10 veckor [88] respektive 24 tillfällen under 12 veckor [86]. Samtliga studier tillät annan samtida behandling.

Jämförelsealternativen skiljde sig också åt mellan studier. I två av dem jämfördes akupunktur med sham-behandling (placebo) [86, 87]. I den tredje studien fick samtliga deltagare antidepressiv läkemedelsbehandling, fysisk aktivitet och avslappningsövningar – och interventionsgruppen dessutom akupunktur [88].

Deltagarna har som längst följts upp i 6 månader [86], 10 månader [87] eller två år [88]. Två studier har också redovisat resultat direkt efter avslutad behandling [87, 88].

12.2.2 Sammanvägda resultat och bedömningar

De utfall som undersökts i studierna var fibromyalgisymtom, hälsorelaterad livskvalitet, smärtintensitet, depression, fatigue och sömn.

12.2.3 Fibromyalgisymtom

En studie med 162 deltagare ingår i analysen [87]. Fibromyalgisymtom är mätt som total score på Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) och presenteras som Cohen's d för skillnad i förändring mellan interventions- och kontrollgruppen från baslinjen räknat. Resultaten, både direkt efter avslutad behandling (Cohen's d 0,51, $p<0,05$) och cirka tio månader därefter (Cohen's d 0,80, $p<0,05$) visar en effekt till fördel för akupunktur.

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av akupunktur på fibromyalgisymtom på grund av enbart en studie med få deltagare ingår i underlaget (Tabell 12.3.a och Tabell 12.3.b).

12.2.4 Livskvalitet – psykisk livskvalitet

Samtliga tre studier ingår i underlaget och samtliga har mätt livskvalitet med SF-12 eller SF-36 (Short Form Survey 36 respektive 12), och i enlighet med det instrumentet delat in resultaten psykisk (mental components) och fysisk (physical components) livskvalitet. I två av studierna har man sammanställt resultaten i Mental Component Summary respektive Physical Components Summary [86, 87], men i den tredje har man redovisat de olika delskalorna som ingår i de summerade skalorna separat [88]. Skillnaden i förändring mellan interventions och kontrollgrupperna har presenterats med effektmåttet Cohen's d [86, 87], eller som ett medianvärde per grupp vid uppföljningstillfället [88]. Resultaten har inte gått att väga samman kvantitativt utan vi redovisar dem narrativt.

12.2.4.1 Effekter direkt efter avslutad behandling

Resultaten bygger på två studier med sammanlagt 220 deltagare [87, 88]. Båda studier visar överlag en statistiskt signifikant effekt till fördel för akupunktur (Tabell 12.2.4.3.a och Tabell 12.2.4.3.a), men i den studie som redovisat olika delskalor inom Mental Components separat har skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningstillfället bara gått att fastställa för delskalorna *vitality*, *role-emotional* och *mental health* (Tabell 12.2.4.3.b).

12.2.4.2 Effekter en tid efter avslutad behandling

Resultaten bygger på samtliga tre studier med sammanlagt 308 deltagare [86-88]. Uppföljningslängderna varierar från 6 månader efter avslutade behandling till 2 år. Resultaten skiljer sig mellan studierna: en studie visar en statistiskt säkerställd skillnad i förändring till

fördel för akupunktur, men en annan tvärtom en effekt till nackdel för akupunktur (dock inte statistiskt säkerställd) (Tabell 12.2.4.3.c). I den tredje studien som redovisat delskalor för Mental Components separat är resultaten inte statistiskt säkerställda (Tabell 12.2.4.3.d).

12.2.4.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för bristande överensstämmelse mellan studierna (resultaten indikerar visserligen en effekt till fördel för akupunktur, men är inte statistiskt säkerställd för alla delskalor). Vi har gjort ytterligare avdrag för att underlaget bygger på enbart två studier med få deltagare.

Vid evidensgraderingen av effekten en tid efter avslutad behandling har vi gjort motsvarande avdrag på grund av bristande överensstämmelse (resultaten skiljer sig åt mellan studier) och vi har även här gjort avdrag på grund av att underlaget bygger på få studier med sammanlagt få deltagare.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av akupunktur på psykisk livskvalitet varken i samband med avslutad behandling eller en tid efter avslutad behandling (Tabell 12.3.a och Tabell 12.3.b).

Tabell 12.2.4.3.a Psykisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden i förändring från baslinjen till avslutad behandling mellan akupunktur och sham.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning ¹
Vas 2016	SF-12, mental component summary	Cohen's d 0,27	↑ *

¹↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.4.3.b. Psykisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan akupunktur och sedvanlig vård i samband med avslutad behandling.

Studie	SF-36 delskala	Grupp	Vid avslutad behandling ¹	Effektens riktning ²
Targino 2008	Vitality	Akupunktur	55,0 (20,0–90,0)	↑ *
		Kontroll	37,5 (0,0–70,0)	
	Social functioning	Akupunktur	62,5 (25,0–100,0)	↑
		Kontroll	50,0 (12,5–100,0)	
	Role-emotional	Akupunktur	100,0 (0,0–100,0)	↑ *
		Kontroll	0,0 (0,0–100,0)	
	Mental health	Akupunktur	62,0 (4,0–92,0)	↑ *
		Kontroll	46,0 (0,0–84,0)	

¹Värden anges som median och variationsvidd.

²↑ indikerar ett bättre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.4.3.c Psykisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden i förändring från baslinjen mellan akupunktur och sham 6–9,5 månader efter avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning ¹
Vas 2016	SF-12, mental component summary	Cohen's d 0,36	↑ *
Assefi 2005	SF-36 mental component summary	-1,5 (-4,0 till 1,0)	↓

¹↑ indikerar ett bättre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, ↓ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.4.3.d Psykisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan akupunktur och sedvanlig vård 21 månader efter avslutad behandling.

Studie	SF-36 delskala	Grupp	21-månader efter avslutad behandling ¹	Effektens riktning ²
Targino 2008	Vitality	Akupunktur	50,0 (10,0–95,0)	↔
		Kontroll	50,0 (15,0–90,0)	
	Social functioning	Akupunktur	62,5 (0,0–112,5)	↑
		Kontroll	50,0 (25,0–100,0)	
	Role-emotional	Akupunktur	66,67 (0,0–100,0)	↑
		Kontroll	33,3 (0,0–100,0)	
	Mental health	Akupunktur	60,0 (4,0–100,0)	↑
		Kontroll	52,0 (20,0–92,0)	

¹Värden anges som median och variationsvidd.

²↑ indikerar ett bättre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet. ↔ indikerar att det inte går att avgöra effektens riktning.

12.2.5 Livskvalitet – fysisk livskvalitet

Samma studier som de som ingår i underlaget för psykisk livskvalitet har mätt även fysisk livskvalitet (se avsnitt 12.2.4).

12.2.5.1 Effekter direkt efter avslutad behandling

Resultaten i samband med avslutad behandling bygger på 220 deltagare [87, 88]. Båda studier visar överlag en statistiskt signifikant effekt till fördel för akupunktur (Tabell 12.2.5.3.a och Tabell 12.2.5.3.b), men i den studie som redovisat olika delskalor inom Physical Components separat har skillnaden mellan jämförelsegrupperna vid uppföljningstillfället enbart gått att fastställa för delskalorna *physical functioning* och *bodily pain* (Tabell 12.2.5.3.b).

12.2.5.2 Effekter en tid efter avslutad behandling

Resultaten bygger på samtliga tre studier med sammanlagt 308 deltagare [86-88].

Uppföljningslängderna varierar från 6 månader efter avslutade behandling till 2 år. Resultaten skiljer sig mellan studierna: en studie visar en statistiskt säkerställd skillnad i förändring till fördel för akupunktur, men en annan indikerar tvärtom en effekt som inte är statistisk säkerställd till nackdel för akupunktur (Tabell 12.2.5.3.c). I den tredje studien som redovisat delskalor för Mental Components separat är resultaten inte statistiskt säkerställda (Tabell 12.2.5.3.d).

12.2.5.3 Värdering av resultaten tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för bristande överensstämmelse mellan studierna (resultaten indikerar visserligen en effekt till fördel för akupunktur, men den är inte statistiskt säkerställd i båda studier). Vi har gjort ytterligare avdrag för att underlaget bygger på enbart två studier med få deltagare.

Vid evidensgraderingen av effekten en tid efter avslutad behandling har vi gjort motsvarande avdrag på grund av bristande överensstämmelse (resultaten skiljer sig åt mellan studier) och vi har även här gjort avdrag på grund av att underlaget bygger på få studier med sammanlagt få deltagare.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av akupunktur på fysisk livskvalitet varken i samband med avslutad behandling eller 6–21 månader efter avslutad behandling (Tabell 11.3.a och Tabell 11.3.b).

Tabell 12.2.5.3.a Fysisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden i förändring från baslinjen och avslutad behandling mellan akupunktur och sham.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning ¹
Vas 2016	SF-12, physical component summary	Cohen's d 0,53	↑ *

¹↑ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.5.3.b Fysisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan akupunktur och sedvanlig vård i samband med avslutad behandling.

Studie	SF-36 delskala	Grupp	Vid avslutad behandling ¹	Effektens riktning ²
Targino 2008	Physical functioning	Akupunktur	50,0 (20,0–90,0)	↑ *
		Kontroll	42,5 (0,0–90,0)	
	Role-physical	Akupunktur	25,0 (0,0–100,0)	↑
		Kontroll	0,0 (0,0–75,0)	
	Bodily pain	Akupunktur	41,5 (12,0–74,0)	↑ *
		Kontroll	31,5 (10,0–51,0)	
	General health	Akupunktur	55,0 (15,0–92,0)	↑
		Kontroll	48,5 (10,0–97,0)	

¹Värden anges som median och variationsvidd.

²↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.5.3.c Fysisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden i förändring från baslinjen mellan akupunktur och sham 6–9,5 månader efter avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning ¹
Vas 2016	SF-12, physical component summary	Cohen's d 0,58	↑ *
Assefi 2005	SF-36 physical component summary	-0,4 (-2,3 till 1,5)	↓

¹↑ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, ↓ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet * p<0,05.

Tabell 12.2.5.3.d Fysisk livskvalitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat. Skillnaden mellan akupunktur och sedvanlig vård 21 månader efter avslutad behandling.

Studie	SF-36 delskala	Grupp	24-månader efter avslutad behandling ¹	Effektens riktning ²
Targino 2008	Physical functioning	Akupunktur	57,5 (10,0–95,0)	↑
		Kontroll	55,0 (5,0–85,0)	
	Role-physical	Akupunktur	25,0 (0,0–100,0)	↔
		Kontroll	25,0 (0,0–100,0)	
	Bodily pain	Akupunktur	41,0 (0,0–100,0)	↔
		Kontroll	41,0 (20,0 ³ –84,0)	
	General health	Akupunktur	57,0 (20,0–87,0)	↑
		Kontroll	55,0 (20,0–87,0)	

¹Värden anges som median och variationsvidd.

²↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet. ↔ indikerar att det inte går att avgöra effektens riktning.

³ Värdet är anggett som -20 i publikationen, men vi bedömer att korrekt värde är 20.

12.2.6 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

Samtliga tre studier har undersökt smärtintensitet och samtliga har mätt utfallet med hjälp av Visuell Analog Skala (VAS). Två studier redovisar skillnaden i förändring mellan interventions- och kontrollgrupperna med Cohen's d [87] eller som en medelvärdesskillnad [86]. Den tredje studien redovisar medianen vid uppföljningstillfället [88].

12.2.6.1 *Effekter direkt efter avslutad behandling*

Resultaten bygger på två studier med sammanlagt 220 deltagare [87, 88]. Båda studier visar en statistiskt säkerställt effekt till fördel för akupunktur mätt med VAS (Tabell 12.2.6.3.a och Tabell 12.2.6.3.b).

12.2.6.2 *Effekter en tid efter avslutad behandling*

Resultaten bygger på samtliga tre studier med sammanlagt 310 deltagare [86-88]. Uppföljningslängderna varierar från 6 månader efter avslutade behandling till 2 år.

Resultaten skiljer sig mellan studierna: två studier indikerar en effekt till fördel för akupunktur, men resultatet är statistiskt säkerställt enbart i en av dem (Tabell 12.2.6.3.c och Tabell 12.2.6.3.d). I den tredje studien talar resultatet tvärtom mot en effekt för akupunktur – men inte heller det är statistiskt säkerställt (Tabell 12.2.6.3.c).

12.2.6.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen av effekten i samband med avslutad behandling har vi gjort avdrag för att underlaget består av få studier med sammantaget få deltagare och för bristande precision och överensstämmelse mellan studier.

Vid evidensgradering av effekten en tid efter avslutad behandling har vi gjort avdrag på grund av bristande överensstämmelse (resultaten skiljer sig åt mellan studierna). Vi har även gjort ett avdrag på grund av att underlaget bygger på få studier med sammantaget få deltagare.

Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att uttala sig om effekten av akupunktur på smärtintensitet varken i samband med avslutad behandling eller 6–21 månader efter avslutad behandling (Tabell 12.3.a och Tabell 12.3.b).

Tabell 12.2.6.3.a Smärtintensitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat.
Skillnaden i förändring från baslinjen mellan akupunktur och sham i samband med avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Period	Effekt (95% KI)	Effektens riktning
Vas 2016	Pain intensity VAS (0-100)	Baslinje – avslutad behandling	Cohen's d 0,50	↑ *

¹↑ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.6.3.b Smärtintensitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat.
Skillnaden mellan akupunktur och sedvanlig vård i samband med avslutad behandling

Studie	Utfallsmått	Grupp	Vid avslutad behandling ¹	Effektens riktning ²
Targino 2008	Pain intensity VAS (0–10)	Akupunktur	5,0 (0,0–10,0)	↑ *
		Kontroll	8,0 (4,0–7,0)	

¹Värden anges som median och variationsvidd.

²↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.6.3.c. Smärtintensitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat.
Skillnaden i förändring från baslinjen mellan akupunktur och sham 6–9,5 månader efter avslutad behandling.

Studie	Utfallsmått	Effekt (95% KI)	Effektens riktning ¹
Vas 2016	Pain intensity VAS (0-100)	Cohen's d 0,62	↑ *
Assefi 2005	Pain intensity VAS (0-10)	0,5 cm (-0,3 till 1,2)	↓

¹↑ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, ↓ indikerar ett sämre hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

Tabell 12.2.6.3.d. Smärtintensitet: Effekten av akupunktur. Narrativ sammanfattning av resultat.
Skillnaden mellan akupunktur och sedvanlig vård 21 månader efter avslutad behandling

Studie	Utfallsmått	Grupp	21-månader efter avslutad behandling ¹	Effektens riktning ²
Targino 2008	Pain intensity VAS (0–10)	Akupunktur	7,0 (0,0–10,0)	↑
		Kontroll	8,0 (2,0–10,0)	

¹Värden anges som median och variationsvidd.

²↑ indikerar ett förbättrat hälsoutfall i akupunktur-gruppen jämfört jämförelsealternativet, * p<0,05.

12.2.7 Kroppsfunktioner – depression

En studie med 162 deltagare har mätt utfallet (med Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) [87]. Studien har redovisat skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna med Cohen's d. Utfallet mättes dels direkt efter avslutad behandling, dels cirka 4 månader därefter.

Resultaten direkt efter avslutad behandling var inte statistiskt säkerställda, men resultaten cirka 4 månader efter avslutad behandling visar en effekt till fördel för akupunktur (Cohen's d 0,22, $p < 0,05$).

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av akupunktur eftersom underlaget består av endast en studie (Tabell 12.3.a och Tabell 12.3.b).

12.2.8 Kroppsfunktioner – fatigue

En studie med 162 deltagare har mätt utfallet (med Visuell Analog Skala – VAS). Studien har redovisat den genomsnittliga skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna sex månader efter avslutad behandling [86].

Resultaten indikerar en effekt till nackdel akupunktur (fördelen för jämförelsegruppen sham är 0,5 på en skala från 1–10) (Tabell 12.3.b), men resultatet är inte statistiskt säkerställt (95% KI -0,2 till 1,2) [86].

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av akupunktur på fatigue efter avslutad behandling eftersom det består av endast en studie (Tabell 12.3.b).

12.2.9 Kroppsfunktioner – sömnkvalitet

En studie med 162 deltagare har mätt sömnkvalitet (med Visuell Analog Skala – VAS). Studien har redovisat den genomsnittliga skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna sex månader efter avslutad behandling [86].

Resultaten indikerar en effekt till nackdel akupunktur (fördelen för jämförelsegruppen sham är -0,5 på en skala från 1–10) (Tabell 12.3.b), men resultatet är inte statistiskt säkerställt (95% KI, -1,3 till 0,2) [86].

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att resultaten inte räcker för att uttala oss om effekten av akupunktur på sömnkvalitet efter avslutad behandling eftersom det består av endast en studie (Tabell 12.3.b).

12.2.10 Biverkningar

Två studier rapporterade biverkningar [86, 87]. I studien av Assafi och medförfattare var förekom obehag vid behandlingsstället oftare hos deltagare i akupunkturgruppen (61%) än i gruppen som fick simulerad akupunktur utan nålstick (29%). Även blåmärken förekom oftare i akupunkturgruppen. Sammantaget rapporterade 3 procent av deltagarna illamående och 0,3 procent svimningskänslor vid något tillfälle, men andelen var ungefär densamma i båda jämförelsegrupper. En deltagare i akupunkturgruppen föll bort under studietiden (på grund av hjärtinfarkt), liksom en i kontrollgruppen (på grund av uppblossande fibromyalgisymtom och migrän) [86].

I studien av Vas och medförfattare rapporteras avsaknad av allvarliga biverkningar. Vanliga mindre allvarliga biverkningar, och som förekom i båda jämförelsegrupper, var uppblossande fibromyalgisymtom (som förekom hos 2,6% av deltagarna) och huvudvärk (0,5%). Exempel på biverkningar som förekom enbart i akupunkturgruppen var smärta efter behandlingen (hos 1,4% av deltagarna efter 12 behandlingstillfällen), blåmärken (hos 2,6% av deltagarna efter 18 behandlingstillfällen) och vasovagala symptom (hos 0,7% av deltagarna efter 5 behandlingstillfällen) [87].

Den tredje studien noterar att inga deltagare rapporterade obehag, ömhet, vasovagala symptom, blåmärken eller hematom under behandlingen, och enligt författarna inte heller andra besvär under uppföljningsperioden. Man noterar att två deltagare i akupunkturgruppen fick ödem (5,8%) vid behandlingsstället [88].

12.3 Sammanfattande resultattabeller

Tabell 12.3.a Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista direkt efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet *	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom	FIQ	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,51, p<0,05	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur

Livskvalitet						
Psykisk livskvalitet	SF-12 (MCS)	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,27 p<0,05	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ¹	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
	SF-36 (MCS)	N=58 (1) RCT	Resultaten för samtliga fyra delskalor talar till fördel för akupunktur		Smärre brister (-2) ^{2,3}	
Fysisk livskvalitet	SF-12 MCS	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,53 p<0,05	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁴	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
	SF-36 delskalorna som ingår i PCS	N=58 (1) RCT	Resultaten för samtliga fyra delskalor talar till fördel för akupunktur		Smärre brister (-2) ^{2,3}	
Kroppsfunktioner- smärta						
Smärtintensitet	VAS (0–100)	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,50, (p<0,05)	⊖	Smärre brister (-3) ^{2,3}	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
	VAS (0–10)	N=58 (1) RCT	Effekt till fördel för akupunktur (p<0,05)			
Kroppsfunktioner– psykisk funktion						
Depression	HAM-D	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,14 (n.s., p>0,05)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur

FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; **HAM-D** = Hamilton Depression Rating hetero-evaluation Scale; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Components Summary; **MD** = Medelvärdesskillnad; **N** = number; **n.s.** = inte statistiskt säkerställt resultat. **PCS** = Physical Components Summary; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **SF-12** = Medical Outcomes Study 12-item Short-Form Health Survey; **SF-36** = Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey; **VAS**; Visual Analogue Scale.

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlaget inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Effekten är inte statistiskt säkerställd för en av delskala i SF-36 i en studie.

² Underlaget har begränsningar till följd av få studier och få deltagare.

³ Utfallet är mätt på olika sätt vilket försvårar en robust tolkning.

⁴ Effekten är inte statistiskt säkerställd för två av delskalorna i SF-36 i en studie.

Tabell 12.3.b Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av KBT jämfört med sedvanlig vård eller väntelista 3,5–21 månader efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mätinstrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgisymtom	FIQ	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,80, p<0,05	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
Livskvalitet						
Psykisk livskvalitet	SF-12 (MCS)	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,36 (p<0,05)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ¹	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
	SF-36 delskalorna som ingår i MCS	N=55 (1) RCT	Resultaten för tre av fyra delskalor talar till fördel för akupunktur		Smärre brister (-2) ^{2,3}	
	SF-36 MCS	N=91 (1) RCT	MD: -1,5 (-4,0 till 1,0) ⁶			
Fysisk livskvalitet	SF-12 (PCS)	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,58 (p<0,05)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁴	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
	SF-36 delskalorna som ingår i PCS	N=55 (1) RCT	Resultaten för två av fyra delskalor talar till fördel för akupunktur		Smärre brister (-2) ^{2,3}	
	SF-36 PCS	N=91 (1) RCT	MD: -0,4 (-2,3 till 1,5) ⁶			
Kroppsfunktioner - smärta						

Smärtintensitet	VAS (0–100)	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,62 (p<0,05)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁵	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
	VAS (0–10)	N=55 (1) RCT	Effekt till fördel för akupunktur (n.s., p>0,05)		Smärre brister (-2) ^{2,3}	
	VAS (0–10)	N=93 (1) RCT	0,5 cm (- 0,3 till 1,2) ⁶			

Kroppsfunktioner – psykisk funktion

Depression	HAM-D	N=162 (1) RCT	Cohen's d 0,22 (p<0,05)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
Sömnkvalitet	VAS (0–10)	N=93 (1) RCT	MD: -0,5 (95% KI, -1,3 till 0,2) ⁶	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur
Fatigue	VAS (0–10)	N=93 (1) RCT	0,5 (95% KI, -0,2 till 1,2) ⁶	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av akupunktur

FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; **HAM-D** = Hamilton Depression Rating hetero-evaluation Scale; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Components Summary; **MD** = Medelvärdeskillnad; **N** = number; **n.s.** = inte statistiskt säkerställt resultat; **PCS** = Physical Components Summary; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **SF-12** = 12-item Short-Form Health Survey; **SF-36** = 36-item Short-Form Health Survey; **VAS** = Visual Analogue Scale.

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlaget inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Studiernas resultat skiljer sig åt. En studie visar inte på statistiskt säkerställd fördel för delskalorna som ingår i MCS och för en av delskalorna är riktningen tvetydig. En studie visar på en statistiskt säkerställd fördel för i interventionen, och en studie visar på en inte statistiskt säkerställd fördel för sham.

² Underlaget har begränsningar till följd av få studier och få deltagare.

³ Utfallet är mätt på olika sätt vilket försvårar en robust tolkning.

⁴ Studiernas resultat skiljer sig åt. Effekten riktning går inte att avgöra för en delskala i SF-36 i en studie och för de andra delskala är inte riktningen statistiskt säkerställd. En studie visar en statistiskt säkerställd effekt till fördel för akupunktur och en studie visar effekt till fördel för sham som inte är statistiskt säkerställd.

⁵ Studiernas resultat skiljer sig åt. Effektens riktning är till fördel för akupunktur i två studier men till fördel för sham-behandling i en studie.

⁶ Effektens riktning indikerar ett mer positivt hälsoutfall för sham-behandlingen.

13. Psykoedukativa insatser

Psykoedukation handlar om att på ett systematiskt och strukturerat ge patienten information om det tillstånd behandlingen gäller, i det här fallet fibromyalgi. Ofta får deltagaren, i grupp tillsammans med andra patienter, delta i ett antal utbildningstillfällen under vilka föreläsare från olika professioner berättar om olika aspekter av tillståndet [89, 90]. Insatsen syftar till att integrera beteendemässiga, känslomässiga och motiverande funktioner hos individen för att på så sätt stödja dennes förmåga att hantera symtom och förbättra funktionsnivån.

Psykoedukation ingår ofta som ett inslag inom andra mer omfattande behandlingar, som till exempel kognitiv beteendeterapi eller multimodal rehabilitering.

Psykoedukation kan delas in i unimodala och multimodala insatser. Med multimodal psykoedukation avses insatser där information om olika aspekter av hälsotillståndet ges av behandlare från olika kliniska specialismråden. Multimodal psykoedukation är brett inriktad på fysiologiska, psykologiska och sociala aspekter av hälsotillståndet. Detta i skillnad till unimodal psykoedukation som ges av enbart en profession, ofta en psykolog, och som har ett tydligt fokus på att hantera känslor och kognitioner. I översikten har vi enbart kunnat väga samman resultat för multimodal psykoedukation.

13.1 Sammanfattning av resultaten

Tabell 13.1.a Sammanfattning av resultaten för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling i samband med avslutad behandling

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
<i>Fibromyalgisymtom</i>			
	FIQ	↑	⊖
<i>Kroppsfunktioner– smärta</i>			
	Smärtintensitet	↑	⊖
	Smärtpåverkan	↑	⊖
<i>Kroppsfunktioner– psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Katastrofering	↑	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet</i>			
	Aktiviteter i dagligt liv	↑	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar p > 0,05 för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Tabell 13.1.b. Sammanfattning av resultaten för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling 6 eller 12 månader efter avslutad behandling

Grupp/ICF-klass	Utfall	Resultat*	Tillförlitlighet**
<i>Fibromyalgisymtom</i>			
	FIQ	↑	⊖
<i>Kroppsfunktioner – smärta</i>			
	Smärtintensitet	↑	⊖
	Smärtpåverkan	↑	⊖
<i>Kroppsfunktioner – psykisk funktion</i>			
	Depression	↔	⊖
	Ångest	↔	⊖
	Katastrofering	↑	⊖
<i>Aktiviteter och delaktighet</i>			
	Aktiviteter i dagligt liv	↑	⊖

*Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = förbättring jämfört med sedvanlig vård; ↓ = försämring jämfört med sedvanlig vård; ↔ = effektens riktning går inte att avgöra (statistiskt testresultat visar $p > 0,05$ för en skillnad mellan jämförelsegrupperna).

**Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

Underlaget räcker inte för att bedöma effekterna av psykoedukativa insatser vid behandling av fibromyalgi, varken multimodala eller unimodala psykoedukativa insatser (Tabell 13.1.a och Tabell 13.1.b).

Endast tre studier som undersöker multimodala insatser för psykoedukation ingår i underlaget. Fler studier med fler deltagare som undersökt insatser för psykoedukation på ett jämförbart sätt hade kunnat bidra till mer tillförlitliga resultat.

13.2 Multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling

13.2.1 Beskrivning av ingående studier

Tre RCT-studier rapporterade i fyra artiklar ingår i underlaget [91-94]. En studie är utförd i Tyskland [92] och två i Spanien [91, 93, 94]. Studierna inkluderade både kvinnor och män, andelen kvinnor är 98 procent i en studie [91, 93] och 94 procent i de andra två [92, 94].

Deltagarna har varit vuxna personer även om specifika ålderskriterier saknas i en av dem [92]. En studie har satt en övre åldersgräns på 75 år [91, 93]. Deltagarna har uppfyllt 1990 års kriterier för fibromyalgi från ACR [91, 93], 2010 års kriterier för fibromyalgi från ACR eller diagnos enligt ICD-10 (koden M79.7) [92]. Studierna har mellan 140 och 611 deltagare

Alla studier har jämfört de psykoedukativa insatserna med sedvanlig vård. Effekterna har mätts i samband med avslutad behandling, samt 6 eller 12 månader efter avslutad behandling.

13.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De utfall som undersökts är effekterna på fibromyalgisymtom, smärta, psykisk funktion och funktionsbegränsningar. Vi redogör också för de biverkningar som beskrivits i studierna. I några fall har man redovisat resultaten som skillnaden i förändring mellan interventions och jämförelsegrupperna, i andra har man enbart redovisat skillnaden mellan grupperna vid uppföljningen. För vissa resultat saknas en direkt jämförelse mellan interventions och jämförelsegrupperna.

13.2.3 Fibromyalgisymtom

Två studier med sammanlagt 353 deltagare ingår i analysen [91, 94]. De har vägts samman i en metaanalys. Båda studierna använder FIQ men med olika skullängder: från 0 till 80 [91, 93] respektive 0 till 100 [94]. Vi har därför valt att rapportera resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

13.2.3.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,90 (95% KI -1,73 till -0,06) – till fördel för psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Figur 13.2.3.3 och Tabell 13.3.a).

13.2.3.2 Effekten en tid efter avslutad behandling (6 eller 12 månader efter)

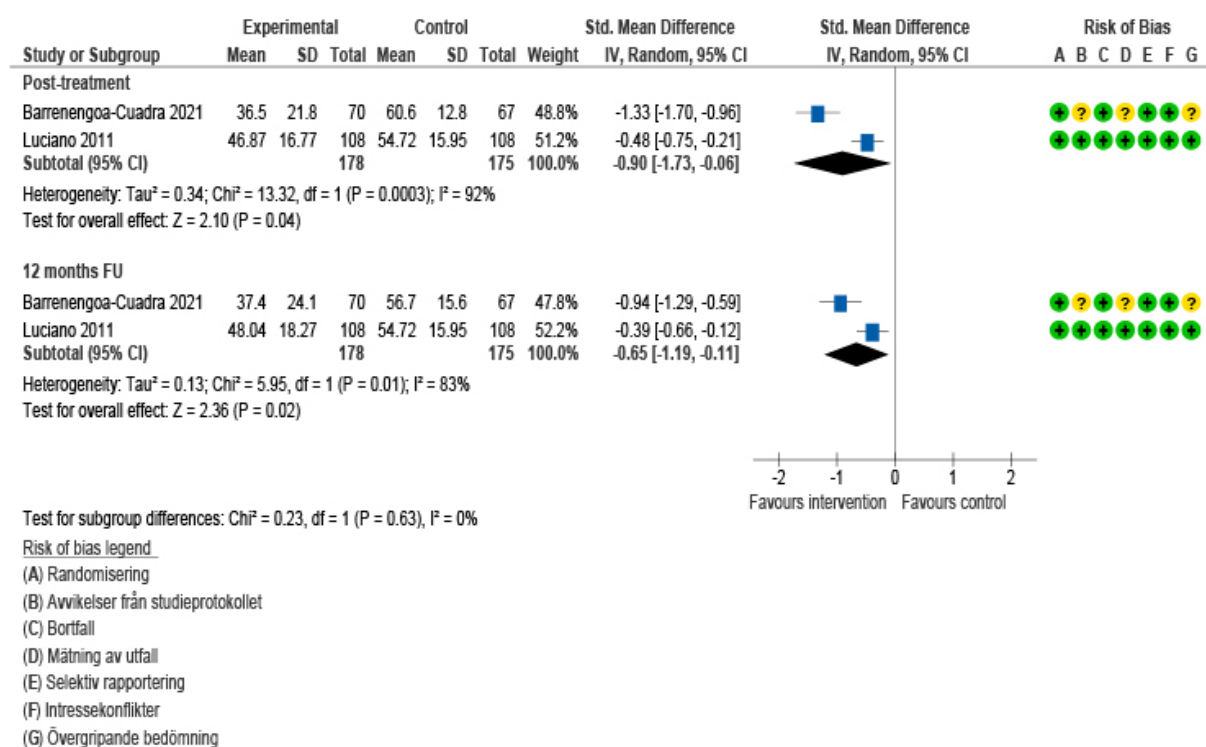
Skillnaden mellan jämförelsegrupperna tolv månader efter avslutad behandling var SMD -0,65 (95% KI -1,19 till -0,11) – till fördel för psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Figur 13.2.3.3 och Tabell 13.3.b).

13.2.3.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgradering av effekten direkt efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för brister i överensstämmelse mellan studierna (effektstorleken skiljer sig markant mellan studierna), för att resultatet brister i precision (konfidensintervallet är brett) samt för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på enbart två studier och få deltagare). Vid evidensgradering av effekten 12 månader efter avslutad behandling har vi gjort avdrag för att resultatet brister i precision (konfidensintervallet är brett) och för smärre

sammanräknade brister på olika domäner (eftersom underlaget bygger på endast två studier med sammantaget få deltagare). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om multimodal psykoedukation leder till en förbättring av fibromyalgisymtom jämfört med sedvanlig behandling, varken direkt efter avslutad behandling eller 12 månader efter avslutad behandling (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

Figur 13.2.3.3. Fibromyalgisymtom: Effekten av multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna



13.2.4 Kroppsfunktioner – smärtintensitet

En studie med 140 deltagare har mätt smärtintensitet [94].

13.2.4.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, uttryckt som Cohens d , var 1,22 (95% KI 0,78 till 0,94) – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.a).

13.2.4.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, uttryckt som Cohens d , var 0,89 (95% KI 0,54 till 1,45) efter 12 månader – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.b).

13.2.4.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av multimodal psykoedukation på smärtintensitet eftersom det består av endast en studie (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

13.2.5 Kroppsfunktioner – smärtpåverkan

En studie med 140 deltagare har mätt smärtpåverkan [94].

13.2.5.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, uttryckt som Cohens d , var 1,25 (95% KI 0,81 till 2,0) – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.a).

13.2.5.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, uttryckt som Cohens d , var 0,95 (95% KI 0,59 till 1,55) efter 12 månader – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.b)

13.2.5.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av multimodal psykoedukation på smärtpåverkan eftersom det består av endast en studie (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

13.2.6 Kroppsfunktioner – depression

Två studier med sammanlagt 654 deltagare ingår i underlaget [92, 94]. Depressiva symtom är mätt med delskalan för depression i Patient Health Questionnaire (PHQ4), respektive

delskalan för depression i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Av den anledningen har vi analyserat resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

13.2.6.1 *Effekten direkt efter avslutad behandling*

Den standardiserade medelvärdesskillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,25 (95% KI -0,97 till 0,47). Resultatet talar till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 13.2.6.3 och Tabell 13.3.a).

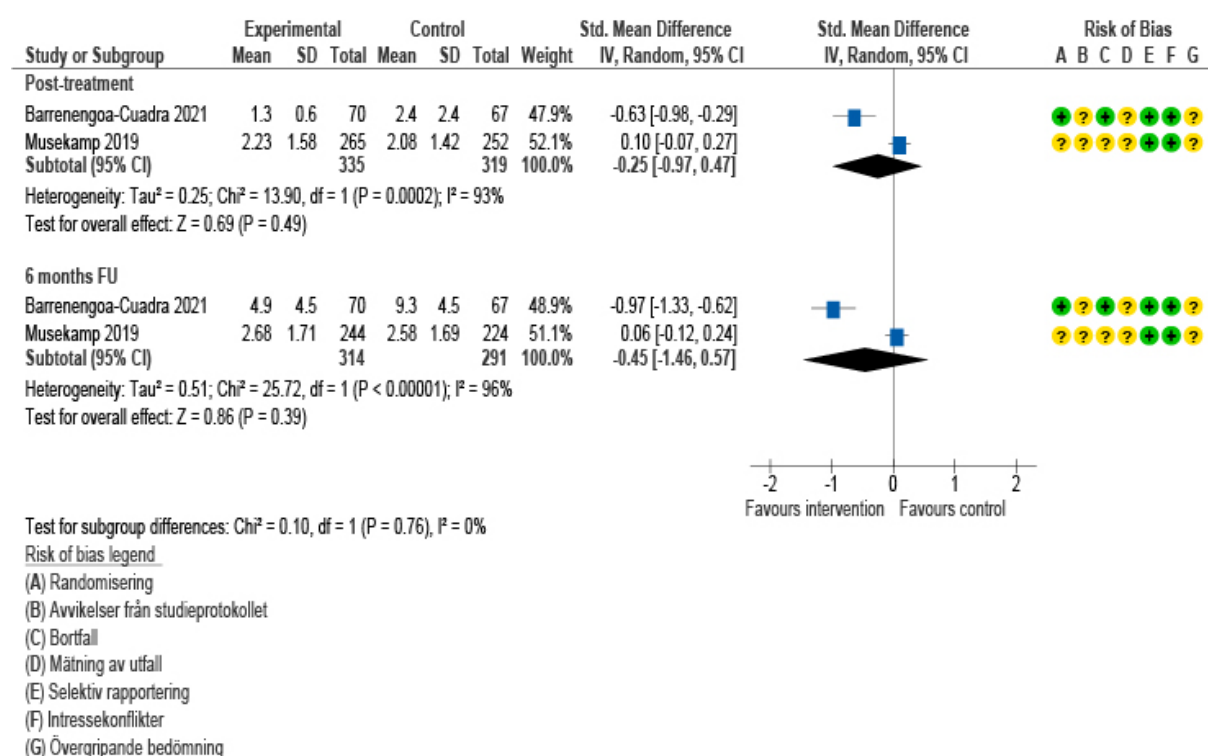
13.2.6.2 *Effekten en tid efter avslutad behandling*

Båda studier, men med ett reducerat antal deltagare (605) ingår i analysen. Den standardiserade medelvärdesskillnaden mellan jämförelsegrupperna sex månader efter avslutad intervention var SMD -0,45 (95% KI -1,46 till 0,57). Resultatet talar till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 13.2.6.3 och Tabell 13.3.b).

13.2.6.3 *Värdering av resultatens tillförlitlighet*

Vid evidensgraderingen av effekten, både direkt efter avslutad behandling och 6 månader därefter, har vi gjort avdrag för bristande överensstämmelse mellan studier (resultaten skiljer sig markant mellan studier), för att resultaten brister i precision (konfidensintervallet inkluderar både en positiv och en negativ effekt) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på enbart två studier med sammantaget få deltagare). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om multimodal psykoedukation leder till en minskning av depressionssymtom jämfört med sedvanlig behandling, varken direkt efter eller sex månader efter avslutad behandling (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

Figur 13.2.6.3 Depression: Effekten av multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling.



13.2.7 Kroppsfunktioner – ångest

Två studier med sammanlagt 654 deltagare ingår i underlaget [92, 94]. Ångestsymtom är mätts med delskalan för ångest i Patient Health Questionnaire (PHQ4), respektive delskalan för ångest i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Av den anledningen har vi analyserat resultaten som standardiserade medelvärdesskillnader.

13.2.7.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Den standardiserade medelvärdesskillnaden mellan jämförelsegrupperna var SMD -0,28 (95% KI -1,19 till 0,63). Resultatet talar till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 13.7.7.3 och Tabell 13.3.a).

13.2.7.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

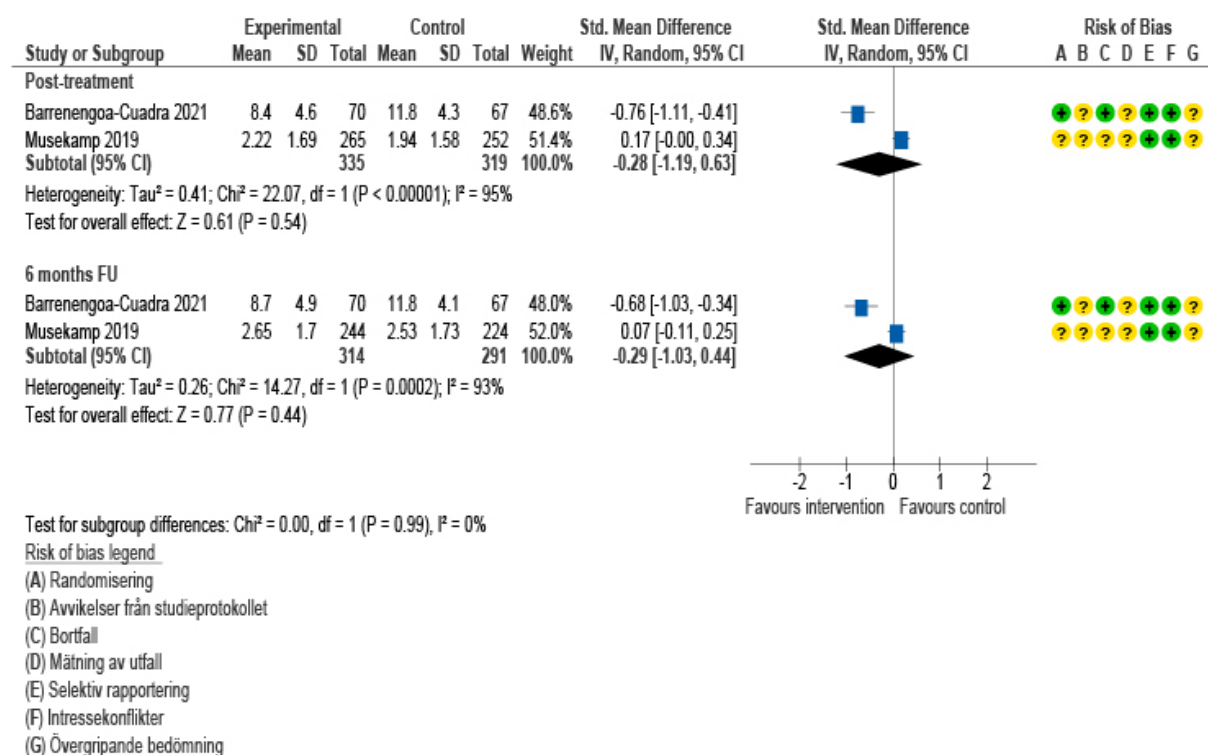
Båda studier, men med ett reducerat antal deltagare (n=605) ingår i analysen. Den standardiserade medelvärdesskillnaden mellan jämförelsegrupperna sex månader efter

avslutad intervention var SMD -0,29 (95% KI -1,03 till 0,44). Resultatet talar till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård, men är inte statistiskt säkerställt (Figur 13.7.7.3 och Tabell 13.3.b).

13.2.7.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen av effekten, både direkt efter avslutad behandling och 6 månader därefter, har vi gjort avdrag för bristande överensstämmelse mellan studier (resultaten skiljer sig markant mellan studier), för att resultaten brister i precision (konfidensintervallet inkluderar både en positiv och en negativ effekt) och för smärre sammanräknade brister på andra domäner (underlaget bygger på enbart två studier med sammantaget få deltagare). Vår bedömning är att underlaget inte räcker för att avgöra om multimodal psykoedukation leder till en minskning av ångestsymtom jämfört med sedvanlig behandling, varken direkt efter eller sex månader efter avslutad behandling (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

Figur 13.7.7.3. Ångest: Effekten av multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling.



13.2.8 Kroppsfunktioner – katastrofering

En studie med 140 deltagare har undersökt effekten av multimodal psykoedukation på katastrofering mätt med Pain Catastrophising Scale (PCS) [94].

13.2.8.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, uttryckt som Cohens d , var 1,06 (95% KI 0,66 till 1,70) – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.a).

13.2.8.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 månader, uttryckt som Cohens d , var 0,91 (95% KI 0,55 till 1,47) – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.b).

13.2.8.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av multimodal psykoedukation på katastrofering eftersom det består av endast en studie (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

13.2.9 Aktiviteter och delaktighet – aktiviteter i dagligt liv

En studie med 140 deltagare har mätt fysisk funktion med Health Assessment Questionnaire (HAQ) [94].

13.2.9.1 Effekten direkt efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna, uttryckt som Cohens d , var 0,90 (95% KI 0,55 till 1,47) – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.a).

13.2.9.2 Effekten en tid efter avslutad behandling

Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna efter 12 månader, uttryckt som Cohens d , var 0,95 (95% KI 0,59 till 1,55) – till fördel för multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig vård (Tabell 13.3.b).

13.2.9.3 Värdering av resultatens tillförlitlighet

Vid evidensgraderingen har vi gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att uttala oss om effekten av multimodal psykoedukation på katastrofering eftersom det består av endast en studie (Tabell 13.3.a och Tabell 13.3.b).

13.2.10 Biverkningar

Ingen av studierna har undersökt biverkningar.

13.3 Sammanfattande resultattabeller

Tabell 13.3.a Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling. Skillnad mellan grupper i samband med avslutad behandling där inte annat anges.

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	n deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultats tillförlitlig het*	Avdrag	Kommentar <i>Resultat på kort sikt (direkt efter avslutad behandling)</i>
Fibromyalgi-symtom	FIQ	n=353 (2) RCT	SMD= -0,09 (-1,73 till -0,06)	⊖	Bristande överensstämmelse (-1) ¹ Bristande precision (-1) ² Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Kroppsfunktioner- smärta						
<i>Smärtintensitet</i>	BPI delskala severity	n=140 (1) RCT	Cohens d= 1,22 (0,78 till 1,94)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation
<i>Smärtpåverkan</i>	BPI delskala interference	n=140 (1) RCT	Cohens d= 1,25 (0,81 till 2,0)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation
Kroppsfunktioner- psykisk funktion						
<i>Depression</i>	PHQ-4 delskala depression HADS delskala depression	n=654 (2) RCT	SMD= -0,25 (-0,97 till 0,47)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁴ Bristande precision (-2) ⁵ Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation

Ångest	PHQ4 delskala ångest HADS delskala ångest	n=654 (2) RCT	SMD= - 0,28 (-1,19 till 0,63)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁴ Bristande precision (-2) ⁵ Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation
Katastrofering	PCS	n=140 1 (RCT)	Cohens d= 1,06 (0,66 till 1,70)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation
Aktiviteter och delaktighet						
Aktiviteter i dagligt liv	HAQ	n=140 (1) RCT	Cohens d= 0,90 (0,55 till 1,47)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation

BPI = Brief Pain Inventory; **C** = kontrollgrupp; **FIQ** = Fibromyalgia Impact Questionnaire; **HADS** = Hospital Anxiety and Depression Scale; **HAQ** = Health Assessment Questionnaire; **I** = interventionsgrupp **PCS** = Pain Catastrophising Scale; **PHQ4** = Patient Health Questionnaire; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **SD** = standardavvikelse; **SMD** = standardiserad medelvärdeskillnad

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Studierna redovisar markant skilda effektstorlekar.

² Det sammanvägda estimatet visar en säkerställd effekt, men precisionen är begränsad.

³ Underlaget består av få studier med sammantaget få deltagare – ytterligare studier kan förändra resultatet.

⁴ Studierna skiljer sig åt i om de visar en påvisbar effekt eller inte.

⁵ Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

Tabell 13.3.b Sammanfattning av resultat och evidensgradering för effekten av multimodal psykoedukation jämfört med sedvanlig behandling. Skillnad mellan grupper 6 eller 12 månader efter avslutad behandling.

Grupp och utfallsmått	Mät-instrument	Antal deltagare (Antal studier) Studiedesign	Effekt (95% KI)	Resultatets tillförlitlighet*	Avdrag	Kommentar
Fibromyalgi-symtom	FIQ 12 månader	n=353 (2) RCT	SMD= -0,65 (-1,19 till -0,11)	⊖	Bristande precision (-1) ² Smärre brister (-1) ³	Multimodal psykoedukation förbättrar fibromyalgisymtom
Kroppsfunktioner- smärta						

<i>Smärt-intensitet</i>	BPI delskala severity 12 månader	n=140 (1) RCT	Cohens $d = 0,89$ (0,54 till 1,45)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
<i>Smärtpåverkan</i>	BPI delskala interference 12 månader	n=140 (1) RCT	Cohens $d = 0,95$ (0,59 till 1,55)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten
Kroppsfunktioner– psykisk funktion						
<i>Depression</i>	PHQ4 delskala depression HADS delskala depression 6 månader	n=605 (2) RCT	SMD= - 0,45 (-1,46 till 0,57)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁴ Bristande precision (-2) ⁵ Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Ångest</i>	PHQ4 delskala ångest HADS delskala ångest 6 månader	n=605 (2) RCT	SMD= - 0,29 (- 1,03 till 0,44)	⊖	Bristande överensstämmelse (-2) ⁴ Bristande precision (-2) ⁵ Smärre brister (-1) ³	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
<i>Katastrofering</i>	PCS 12 månader	n=140 (1) RCT	Cohens $d = 0,91$ (0,55 till 1,47)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten.
Aktiviteter och delaktighet						
<i>Aktiviteter i dagligt liv</i>	HAQ 12 månader	n=140 (1) RCT	Cohens $d = 0,54$ (0,29 till 0,92)	⊖	Enbart en studie ingår i underlaget	Underlaget räcker inte för att bedöma effekten av multimodal psykoedukation

BPI = Brief Pain Inventory; **C** = kontrollgrupp; **FIQ** = Fibromyalgia Impact Questionnaire; **HADS** = Hospital Anxiety and Depression Scale; **HAQ** = Health Assessment Questionnaire; **I** = interventionsgrupp; **PCS** = Pain Catastrophising Scale; **PHQ4** = Patient Health Questionnaire; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **SD** = standardavvikelse; **SMD** = standardiserad medelvärdeskilnad

*Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE: ⊖⊖⊖⊖ = Hög tillförlitlighet; ⊖⊖⊖ = Måttlig tillförlitlighet; ⊖⊖ = Låg tillförlitlighet; ⊖ = Mycket låg tillförlitlighet. Mycket låg tillförlitlighet betyder att underlagets inte räcker för att bedöma effekten – även om resultaten från statistiska analyser uppnådde signifikans.

¹ Studierna redovisar markant skilda effektstorlekar.

² Det sammanvägda estimatet visar en säkerställd effekt, men precisionen är begränsad.

³ Underlaget består av få studier med sammantaget få deltagare – ytterligare studier kan förändra resultatet.

⁴ Studierna skiljer sig åt i om de visar en påvisbar effekt eller inte.

⁵ Konfidensintervallet för det sammanvägda effektmåttet överskrider gränsen för ingen effekt.

14. Behandlingar som undersökts i enbart en studie

I det här kapitlet redovisar vi referenser för studier som undersökt behandlingar som uppfyllt urvalskraven, men som inte gått att väga samman med andra studier. En mer detaljerad beskrivning av respektive studie finns redovisad i Bilaga 3.

14.1 Läkemedelsbehandlingar

Tre studier, som inte gått att väga samman, har undersökt behandlingar med läkemedel. En studie med tre undersökningsarmar har jämfört pregabalin i kombination med amitriptylin, med venlafaxin eller med paroxetin [95], en har undersökt läkemedlet mirtazapin [96] och en tredje läkemedlet gabapentin [97].

14.2 Psykologiska behandlingar

Tre studier, som inte gått att väga samman, har undersökt psykologiska behandlingar. En studie har undersökt kognitiv beteendeterapi med fokus på insomni jämfört med en insats för sömnhygien [98]. En annan studie har undersökt behandlingen written emotional disclosure [99] och en tredje en kort psykodynamisk terapi [100].

14.3 Psykoedukativa interventioner

Tre studier, som inte gått att väga samman, har undersökt psykoedukativa insatser. Två har undersökt lika former av unimodal psykoedukation (enbart en klinisk profession har föreläst/utbildat). I den ena har interventionen jämförts med en annan edukativ insats [101]. I den andra har interventionen jämförts med en insats för medveten närvaro: affective self awareness [102]. En tredje studie har undersökt en form av psykoedukation som skiljer sig från övriga studier [103].

14.4 Fysisk aktivitet och manuella behandlingar

I sex studier, utöver de som ingår i resultaten för guidad fysisk aktivitet, har man undersökt olika guidade insatser för fysisk aktivitet, men jämfört dem med kontrollbetingelser som vi bedömt inte har gått att väga samman med övriga studier [104-109]. Två referenser har beskrivit myofascial release som jämförts med en sham-behandling. Referenserna innehåller av allt att döma en dubbelpublicering av resultat från samma studie [110, 111]. En studie har

undersökt motiverande samtal för ökad fysisk aktivitet som jämförts med en utbildningsinsats med samma mål [112].

14.5 Andra behandlingar

En studie har undersökt repetitiv transkranial magnetstimulering (rTMS) och transkranial magnetstimulering (TMS) av hjärnan, som jämförts med sham-behandling [113].

15. Diskussion

Utvärderingen visar att det saknas tillräckligt tillförlitligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekterna av flera behandlingar som studerats för att minska symtom och förbättra fysisk och psykisk funktion samt livskvalitet hos personer med fibromyalgi på lång sikt. Det betyder vi inte kan avgöra om eller hur effektiva insatserna är.

En anledning till det bristande kunskapsläget är att det endast finns enstaka studier med långtidsuppföljning. I framtiden behövs en större enhetlighet i hur man utformar studier inom området, för att resultaten ska gå att gå att väga samman och tillsammans ge mer tillförlitligt vetenskapliga underlag.

15.1 Resultatdiskussion

Nedan diskuterar vi resultaten för de behandlingar vi utvärderat.

15.1.1 Läkemedel

Efter att ha avgränsat oss till att undersöka läkemedel som används för att åstadkomma en varaktig förbättring och som också godkänts för den svenska marknaden identifierade vi enbart studier av två läkemedel: duloxetin [54-56] och pregabalin [57-60]. För båda läkemedlen har vi kunnat inkludera två studier vardera som undersökt effekten för behandling av fibromyalgi. Andra substanser som används vid fibromyalgi är amitriptylin [95] och gabapentin [97]. Vi har identifierat endast en studie av respektive substans och av den anledningen avstått från att redovisa dem i egna resultatkapitel.

Resultaten från utvärderingarna av duloxetin och pregabalin har låg tillförlitlighet, men visar att båda substanser kan ge en viss förbättring av livskvalitet, smärta och andra symtom efter tre månaders behandling. Det är i linje med den Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) bedömning, men myndigheten påtalar att biverkningar och risker skulle kunna överväga behandlingsnyttan [3]. Ytterligare en brist begränsar vår kunskap om behandlingsnyttan: det saknas kontrollerade långtidsuppföljningar. En uppföljning utan kontrollgrupp pekar dock mot att behandlingseffekten av pregabalin hos deltagarna kvarstod ett år efter behandlingens inledning [57, 60].

Den behandling som undersökts i studierna innehåller enbart läkemedel, men det motsvarar inte hur man brukar arbeta i kliniken. Vanligtvis kombinerar man där läkemedel med andra

insatser som tillsammans ska ge en så god symtomlindring och funktionsförbättring som möjligt. I motsats till hur det går till i studierna anpassas dosen läkemedel efter individens behandlingssvar och känslighet för biverkningar. I studierna har man undersökt de två läkemedlen i olika doser utan att kunna påvisa någon skillnad i effekt.

Utifrån klinisk praxis är det viktigt att understryka att även om läkemedel är en viktig komponent i behandlingen av patienter med fibromyalgi passar läkemedelsbehandling inte alla, något som det höga bortfallet i flera studier och förekomsten av biverkningar vid högre behandlingsdoser också tyder på. I framtiden behövs klinisknära studier som följer deltagare under lång tid och som undersöker läkemedel i individuellt anpassade doser och i kombination med andra insatser.

15.1.2 Multimodala och interdisciplinära behandlingar

Resultat för multimodala och interdisciplinära behandlingar tas upp i rapporten Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta www.sbu.se/341. I den rapportens bilaga 8 finns de studier som har undersökt effekten för multimodala och interdisciplinära behandlingar av personer med fibromyalgi.

15.1.3 Psykologisk behandling

Vi har identifierat studier som undersökt tre olika former av psykologiska behandlingar: *kognitiv beteendeterapi (KBT)*, *Acceptance and Commitment Therapy (ACT)* och *Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR)*. Det gemensamma för behandlingarna är att de alla är beteendeariaterade, att de har inlärningspsykologi som grund och att de syftar till att uppnå en beteendeförändring. För samtliga behandlingar gäller att vi saknar tillräckligt underlag för att kunna avgöra effekten, när de används för att lindra symtom och förbättra funktion på sikt hos personer med fibromyalgi, jämfört med sedvanlig vård eller ingen behandling. Resultaten liknar tidigare utvärderingar av psykologisk behandling vid fibromyalgi: behandlingarna kan se lovande ut, men effekterna är ofta små och svåra att säkerställa.

Det finns systematiska översikter som har rapporterat små effekter på fibromyalgisymtom och funktion [114-116]. De skiljer sig från den här rapporten genom att de har kombinerat flera beteendeariaterade behandlingar med varandra. Vi har istället valt att analysera de olika behandlingarna var för sig eftersom de varierar i upplägg och intensitet. Andra skillnader är att vi ställt krav på att man mätt effekten en tid efter avslutad behandling och att vi sorterat

bort studier där vi bedömt risken för att resultaten kan vara missvisande som hög från analyserna. Det har medfört att vi endast kunna väga samman resultat från ett mindre antal studier med varandra. Om vi istället gjort som i nämnda översikter hade vi riskerat att väga samman behandlingar som skiljer sig för mycket till innehåll och intensitet för att de ska vara jämförbara med varandra, och studier med resultat som vi bedömt som mindre tillförlitliga.

De utvärderade behandlingarna ryms alla under paraplybegreppet kognitiv beteendeterapi. Ett fåtal studier har undersökt psykologiska behandlingar som bygger på en psykodynamisk teori. De har dock inte inkluderats i analyserna eftersom vi bedömt risken för att resultaten kan vara missvisande som hög.

15.1.4 Behandlingar som vanligtvis erbjuds av fysioterapeut

15.1.4.1 Guidad fysisk aktivitet

Vi har identifierat och inkluderat 14 kontrollerade studier som undersökt fysisk aktivitet och fysisk träning [45, 78-81, 83-85, 104-109, 112] – men begränsat oss till att väga samman de sju studier i vilka man undersökt en intervention som innehållit guidad fysisk aktivitet (fysisk aktivitet under handledning av en behandlare, oftast en fysioterapeut) och jämfört den med andra mindre omfattande insatser för fysisk aktivitet och träning, såsom sedvanlig vård eller med väntelista [45, 78-81, 83-85].

Resultaten visar att interventioner med guidad fysisk aktivitet kan leda till minskad smärtintensitet och en minskning av fibromyalgisymtom direkt efter behandlingens avslut. Men det vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma om guidad fysisk aktivitet var mer effektiv än jämförelsealternativen också på sikt (3 månader till ett år efter behandlingens avslut). En anledning till de osäkra resultaten kan vara att man mätt effekten på olika sätt i olika studier och att vi därför bara kunnat väga samman resultaten för ett litet antal studier. Det är också så att utformningen av både interventioner jämförelsealternativ skiljer sig åt mellan studierna vilket kan ha påverkat möjligheterna att identifiera eventuella skillnader i resultat mellan jämförelsegrupperna. Resultaten överensstämmer med tidigare utvärderingar av guidad fysisk aktivitet, såväl med aerobisk träning [117] som med träning i vatten [118], behandlingarna kan se lovande ut, men resultaten i olika studier är ofta osäkra.

För att få bättre kunskap om guidad fysisk aktivitet när den erbjuds till personer med fibromyalgi skulle studierna på området behöva utföras på ett mer enhetligt sätt. Det gäller

både avseende hur man konstruerar interventionen och vad man jämför den med. Även studier som undersöker dosskillnader, det vill säga studier som jämför samma form av intervention men i olika doser med varandra, skulle öka kunskapen.

Fysisk aktivitet är en färskvara. För att åstadkomma en varaktig förbättring behöver behandlingen därför innehålla en komponent av beteendeförändring som hjälper den behandlade personen att själv vidmakthålla aktiviteten efter behandlingens slut. Vi har inte kunnat ta ställning till i vilken utsträckning interventionerna i de studier som vi har vägt samman har innehållit eller saknat inslag av beteendeförändring. Vår rapport indikerar därför att sådana inslag i interventioner för fysisk aktivitet behöver utvecklas och beskrivas bättre i forskning som syftar till att undersöka varaktig förbättring.

15.1.4.2 Akupunktur

Akupunktur används främst för tillfällig smärtlindring, men vi har identifierat några studier som undersökt effekten av akupunktur på sikt. Underlaget räcker dock inte för att bedöma effekten av akupunktur när behandlingen används för att lindra symtom, varken i samband med behandlingens avslut eller en tid därefter. För att bättre kunna besvara forskningsfrågan behövs fler studier som undersöker långtidseffekter av akupunktur.

15.1.5 Psykoedukation

Psykoedukation är en form av utbildning. Genom att ge systematisk och strukturerad information om det hälsotillstånd behandlingen avser vill man stödja en beteendeförändring hos den behandlade som i sin tur kan leda till förbättrad fysisk och psykisk funktion. Om insatsen är brett upplagd med information om flera olika aspekter av hälsotillståndet, och ges av de olika kliniska professioner som tillsammans behärskar dem, kallas den multimodal. Multimodal psykoedukation vid fibromyalgi brukar omfatta fysiologiska, psykologiska och sociala aspekter på tillståndet. Om den psykoedukativa insatsen erbjuds av en ensam behandlare, ofta en psykolog, kallas den unimodal. Unimodal psykoedukation har ett tydligare fokus på att hantera känslor och kognitioner.

Vi har kunnat väga samman tre studier som jämför multimodala psykoedukativa insatser med sedvanlig vård. Resultaten indikerar att interventionerna kan ha varit mer effektiva för att minska fibromyalgisymtom och smärta än sedvanlig vård, men det vetenskapliga underlaget är inte tillräckligt tillförlitligt för att vi säkert ska kunna avgöra det. En systematisk översikt

som publicerats under året som också utvärderat psykoedukativa insatser vid fibromyalgi, men som saknar detta projekts krav på en kontrollerad studiedesign eller på uppföljning efter avslutad behandling, har inkluderat publikationer från fyra olika studier. Författarna har endast vägt samman resultaten från de olika studierna narrativt, men slutsatserna liknar de vi dragit i den här rapporten: att psykoedukativa insatser troligen kan vara effektiva för att minska fysiska och psykiska symtom [119] men att fler studier som undersökt psykoedukation på ett mer enhetligt sätt behövs för ett säkrare resultat.

Vanligtvis innehåller psykoedukation enbart utbildning och information. Det är värt att notera att de studier vi inkluderat i en här rapporten har baserat insatserna på en teoretisk grund hämtad från kognitiv beteendeterapi (KBT) och att de därmed kan ha innehållit inslag av färdighetsträning med stöd från behandlare. Det har dock varit svårt att avgöra. I framtiden vore det därför, utöver fler studier, önskvärt att de interventioner som utvärderas beskrivs på ett tydligare sätt.

15.2 Metoddiskussion

Översikten omfattar ett brett urval av behandlingar. Alla studier som har uppfyllt urvalskraven och som undersökt effekten av olika behandlingar för personer med fibromyalgi ingår, med avgränsningen att det ska vara relevanta för användning inom svensk hälso- och sjukvård. Det betyder att vi kan uttala oss om både för vilka sådana behandlingar vi har hittat studier och om det saknas vetenskapligt underlag för en specifik behandling. För att ytterligare säkerställa resultatens relevans för svensk hälso- och sjukvård har vi vid evidensgraderingen också tagit hänsyn till i vilken utsträckning de vetenskapliga underlagen, och därmed de resultat om effekter vi tagit fram, är överförbara till en svensk vårdkontext.

Metodvalen för översikten har samtidigt medfört några begränsningar som vi diskuterar nedan.

15.2.1 Konsekvenser av urvalskraven

Vi har valt att undersöka behandlingar som erbjuds för en mer varaktig förbättring och därför krävt en uppföljningslängd motsvarande minst 3 månader, samt att behandlingseffekten ska ha följts upp en tid efter behandlingens avslut. Kravet har medfört att ett antal behandlingar som erbjuds vid fibromyalgi inte kommit med i översikten, men det handlar troligen främst om insatser som enbart förväntas påverka symtom tillfälligt. Begränsningen kan ha påverkat

de resultat vi redovisar om en effekt direkt efter avslutad behandling, eftersom vi enbart har med delgruppen av studier som med längre uppföljningstid. Undantaget är kontinuerliga behandlingar utan slutdatum. För sådana behandlingar har vi enbart ställt krav på en uppföljningslängd motsvarande minst tre månader.

Enbart behandlingar av relevans för svensk hälso- och sjukvård ingår i översikten, men det går inte att dra en helt klar gräns för vad sjukvården erbjuder eller kan komma att erbjuda. Vi har exkluderat ett antal behandlingar inom till exempel komplementär- och alternativ medicin som studerats för personer med fibromyalgi. Vi har även exkluderat ett antal läkemedelsbehandlingar. Det handlar främst om några läkemedel som inte godkänts för den svenska marknaden, som till exempel ett nytt antidepressivt läkemedel. Vi har dessutom ställt ett krav på en studiestorlek om minst 20 deltagare per behandlingsarm, vilket även detta medfört att många studier har exkluderats. Vårt intryck är att det ofta handlat om behandlingar för vilka vi även ifrågasatt relevansen för svensk sjukvård.

När det gäller studiedesign har vi begränsat oss till att enbart inkludera kontrollerade studier som jämfört en behandlingsgrupp med en kontrollgrupp. Ett alternativ hade varit att omfatta även naturalistiska kohortstudier, som följt patienter i kliniken efter genomgången behandling. Det är möjligt att vi då hade kunnat identifiera fler studier med längre uppföljning och mer kliniknära patientgrupper och interventioner. Med sådana studier hade det dock varit svårare att besvara frågan om kausalitet, det vill säga om den utveckling patienterna genomgår är orsakad av behandlingen eller om den även haft andra orsaker.

15.2.2 Sammanvägning av resultat

Analyserna begränsar sig till de studier för vilka vi bedömt risken för bias som låg eller måttlig. Ett alternativ hade varit att komplettera bilden genom att i känslighetsanalyser lägga till resultat med hög risk för bias för att se om de sammanvägda resultaten då skulle skilja sig. Med hänsyn till tillgängliga resurser har vi valt att fokusera på de studier som vi bedömt, bäst kan bidra till att besvara projektets frågeställningar. Övriga studier redovisas i en bilaga (Bilaga 4).

Vi har valt att presentera resultat för en effekt dels vid en behandlings avslut och dels vid en uppföljning en tid därefter. Men som vi redan angett ovan under *Konsekvenser av urvalskraven* kan de krav på uppföljningslängd som vi ställt medfört att vi exkluderat studier

som hade kunnat bidra med information om effekten direkt efter avslutad behandling. Av den anledningen bör de resultat vi redovisar vid en behandlings avslut ses som information om den tidpunkten i just de studier som ingår i underlaget. Huvudresultaten är de som visar effekten en tid efter avslutad behandling. Undantaget är kontinuerlig läkemedelsbehandling för vilka vi redovisar effekten under pågående behandling – så länge den mätts minst tre månader efter behandlingens inledning.

15.2.3 Resultatens generaliserbarhet till andra personer med fibromyalgi

De krav som ställts för att delta i studierna har vanligen begränsat sig till diagnosen fibromyalgi. I kliniken är det vanligt att patienter lever med mer komplicerade tillstånd med andra samtidiga symtom vilket kan påverka effekten av de undersökta behandlingarna.

Fibromyalgi drabbar företrädesvis kvinnor vilket avspeglar sig i studierna med en högre andel kvinnliga än manliga studiedeltagare. Det finns dessutom flera exempel på studier i vilka man valt att enbart inkludera kvinnor. Resultaten speglar troligen därmed effekten hos kvinnor bättre än den hos män. Även ålder kan vara en faktor att ta hänsyn till, studierna har främst inkluderat vuxna deltagare upp till 65 års ålder, om de speglar även äldre personer är inte säkert.

16. Överväganden för forskning

Med utgångspunkt i sådana studier som vi saknat under arbetet med rapporten, tar vi nedan upp några förslag om forskning som kan bidra till bättre kunskap om behandling vid fibromyalgi som syftar till varaktig förbättring.

16.1.1 Effektstudier med tillräcklig uppföljningslängd

För flera av de behandlingar som vi har utvärderat har vi endast kunnat identifiera ett fåtal kontrollerade studier som följt patienter tillräckligt länge för att uppfylla kraven på en uppföljningsmätning efter behandlingens avslut. Många studier har dessutom varit små och/eller haft brister och därför sorterats bort från analyserna. Vår bedömning är därför att det behövs fler effektstudier av tillräcklig storlek och kvalitet, samt med tillräckligt lång uppföljning.

Vi saknar även effectiveness-studier, det vill säga kontrollerade studier som utförts enligt sedvanlig klinisk rutin.

16.1.2 Studier som tar hänsyn till individuella skillnader

Personer med fibromyalgi har ofta samtidiga psykiatriska symtom eller andra somatiska besvär [18]. Flertalet studier i utvärderingen tar enbart hänsyn till diagnosen fibromyalgi, men inte till tillståndets komplexitet (som samsjuklighet eller psykologiska pålagringar) eller andra individuella skillnader i patientgruppen. Eftersom de individuella faktorerna troligen är viktiga för vilken behandling eller behandlingsstrategi som passar individen bäst behövs studier som tar hänsyn till sådana faktorer.

Det är av förklarliga skäl framförallt kvinnor som ingår i studierna. Men smärtupplevelse och behandlingsutfall kan skilja sig mellan könen [120, 121]. En delgrupp som därför behöver undersökas för sig är därför män med fibromyalgi.

16.1.3 En större enhetlighet i vad och hur man mäter behandlingseffekten

16.1.3.1 *Man mäter olika utfall med olika mätinstrument i olika studier*

Det är viktigt att använda väl validerade mått för att det ska gå att utvärdera behandlingens effektivitet men även för att kunna vägleda i utvecklingen av nya effektiva interventioner.

Många studier inom långvarig smärta följer de rekommendationer om prioriterade utfall (core

outcome set) som tagits fram inom Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)[122]. För studier inom fibromyalgi finns även de prioriterade utfallen som anges av Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) [123]. Studier inom fibromyalgi rapporterar ofta delar av de utfall som nämns i OMERACT9, men tar sällan med mått på arbetsrelaterad funktion som återgång i arbete och påverkan på sjukskrivningsgrad. Det vore önskvärt att fler studier rapporterade arbetsrelaterad funktion och även några beteendeinriktade utfall som målrelaterade utfall eller social funktion.

Samtidigt behöver ofta det antal utfall som undersöks begränsas på grund av risken för att belasta deltagare med alltför många formulär att besvara, och för att undvika att de utfall man undersöker är alltför starkt relaterade till varandra.

16.1.3.2 Processmått

Två av de behandlingar som ingår i rapporten, ACT och MBSR, är processorienterade och har som mål att stödja behandlade till en större psykologisk flexibilitet. För att utvärdera dem på ett rättvisande sätt hade man behövt mäta processmått som visar om de förändras under behandlingen och om den förändringen i sin tur kan förklara senare utfallsmått på hälsa. Det saknas dock enighet om hur ett möjligt processmått, som acceptans, ska behandlas – i de studier acceptans förekommer i den här rapporten har det undersökts som ett utfallsmått på hälsa snarare än en medierande faktor för ett senare hälsoutfall. Vi saknar därför tydlighet avseende metod och analys av processmått.

16.1.4 Studier som undersöker behandlingskombinationer

De studier vi har identifierat har företrädesvis undersökt effekten av en isolerad behandlingsinsats. Men så ser sällan behandling och rehabilitering av fibromyalgi ut i praktiken där patienten ofta erbjuds flera insatser som i kombination med varandra förväntas leda till förbättring. Vi har i den här rapporten valt bort att undersöka mer komplexa multimodala rehabiliteringsinsatser, sådana tas istället upp i rapporten om Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta(www.sbu.se/341), men även i den rapporten saknas studier som undersökt relevanta och vanligt förekommande kombinationer av behandlingar. För att bättre kunna avgöra effekten av vanliga behandlingsstrategier skulle studier som designats att testa till exempel läkemedel i kombination med fysisk aktivitet, eller av fysisk aktivitet i kombination med psykologisk behandling behövas.

För mer sammansatta behandlingar, som till exempel kognitiv beteendeterapi, som innehåller en rad delkomponenter är förhållandet det motsatta. I de studierna undersöker man ofta den samlade insatsen som ett paket. Om delkomponenterna utvärderades skulle man bättre kunna avgöra vilka av dem som är effektiva och vilka som kanske inte behöver ingå.

16.1.5 Biverkningar och risker

Uppgifter om biverkningar och risker saknas ofta i studierna, utom för studier som innehåller läkemedel. Men för att kunna avgöra patientnyttan skulle man i framtida studier behöva beskriva eventuella negativa händelser som kan ha uppstått i samband med behandlingen även för andra insatser på ett konsekvent sätt.

16.1.6 Överväganden för beslut på policynivå

Avslutningsvis vill vi understryka att resultaten för de behandlingar som vi har utvärderat visar en osäkerhet avseende effekt – men inte att behandlingarna skulle sakna effekt.

Resultaten speglar enbart den forskning som utförts på området. Underlaget stödjer därför inte att behandlingarna skulle plockas bort ur behandlingsarsenalen utan talar istället för att man behöver fortsätta att utvärdera dem i forskning.

Vi noterar att flera behandlingar håller på att flytta ut från den fysiska kliniken till internet. Vi har sett ett antal studier med behandlingar och program som levererats över nätet, men inte identifierat studier som räcker för en utvärdering. Vi nöjer oss därför med att påpeka att distansbehandling via internet kan komma att påverka både tillgängligheten, resursåtgången och effekter av olika behandlingar framtiden.

17. Medverkande

17.1 Projektgrupp

17.1.1 Sakkunniga

SBU anlitate följande externa sakkunniga i projektet:

Monica Buhrman, docent, leg psykolog, leg psykoterapeut och universitetslektor vid avdelningen för klinisk psykologi, institutionen för psykologi, Uppsala universitet.

Diana Kadetoff, PhD, överläkare, specialist i smärtlindring och rehabiliteringsmedicin, Stockholm Spine Center, smärtforskare vid institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet.

Björn Äng, professor, sjukgymnast, Enheten för forskning och högre utbildning, Regionstyrelsens förvaltning, Region Dalarna.

17.1.2 Kansli

Från SBU medverkade:

Anna Christensson, projektledare

Martin Norman, biträdande projektledare

Susanne Johansson, biträdande projektledare (till och med maj 2020)

Jessica Dagerhamn, biträdande projektledare

Anna Attergren Granath, projektadministratör

Agneta Brolund, informationsspecialist (till och med 31 december 2020)

Carl Gornitzky, informationsspecialist (from 1 januari 2021)

17.1.3 Externa granskare

SBU anlidade externa granskare. De kom med värdefulla kommentarer som förbättrade rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten. Följande två externa granskare har gett återkoppling på manus:

Mari Lundberg, Professor, Leg. Fysioterapeut, Prefekt, Institutionen för Hälsofrämjande vetenskap, Sophiahemmet högskola

Hans Westergren, docent, överläkare rehabiliteringsmedicin, Medicinska fakulteten / Institutionen för hälsovetenskaper, Lunds universitet

17.1.4 Bindningar och jäv

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklarationer om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

17.1.5 SBU:s vetenskapliga råd

SBU:s vetenskapliga råd har granskat rapporten.

Svante Twetman, Köpenhamns universitet, ordförande (tandvård)

Christel Bahtsevani, Malmö universitet, vice ordförande (omvårdnad)

Magnus Svartengren, Uppsala universitet (arbetsmiljö)

Ulrik Kihlbom, Uppsala universitet (etik)

Lars Sandman, Linköpings universitet (etik)

Magnus Tideman, Högskolan Halmstad (funktionshinderområdet)

Pernilla Åsenlöf, Uppsala universitet (fysioterapi)

Martin Henriksson, Linköpings universitet (hälsoekonomi)

Katarina Steen Carlsson, Lunds universitet (hälsoekonomi)

Jan Holst, Malmö och Lunds universitet (medicin)

Mussie Msghina, Örebro universitet (medicin)

Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet (medicin)

Sverker Svensjö, Falun och Uppsala universitet (medicin)

Anna Ehrenberg, Falun, Högskolan Dalarna (omvårdnad)

Ata Ghaderi, Uppsala, Karolinska institutet (psykologi)

Martin Bergström, Lunds universitet (socialt arbete)

Lena Dahlberg, Falun, Högskolan Dalarna (socialt arbete)

Christina Nehlin-Gordh, Uppsala universitet (socialt arbete)

Anna Sarkadi, Uppsala universitet (socialmedicin)

Sten-Åke Stenberg, Stockholms universitet (socialt arbete)

Specialgranskare: Pernilla Åsenlöf och Britt-Marie Stålnacke

17.1.6 SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har beslutat om rapportens sammanfattning och slutsatser.

Kerstin Nilsson (ordförande SBU:s nämnd) seniorprofessor, obstetrik och gynekologi,
Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

Susanna Axelsson, generaldirektör, SBU

Jonas Claesson, hälso- och sjukvårdsdirektör, Region Örebro län

Heike Erkers, ordförande, Akademikerförbundet SSR

Björn Halleröd, professor, Institutionen för sociologi och arbetsvetenskap, Göteborgs
universitet

Fredrik Lennartsson, chef för avdelningen vård och omsorg, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR)

Thomas Lindén, chef för avdelningen kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården, Socialstyrelsen

Olle Lundberg, huvudsekreterare, Forte

Ulf Näslund, prefekt vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet

Monica Persson, socialdirektör, Karlstads kommun

Jenny Rehnman, chef för avdelningen kunskapsstyrning för socialtjänsten, Socialstyrelsen

Sineva Ribeiro, ordförande, Vårdförbundet

Sofia Rydgren Stale, ordförande, Sveriges läkarförbund

Johan Sanmartin Berglund, professor, institutionen för hälsa, Blekinge Tekniska Högskola

Elisabeth Wallenius, ordförande, Funktionsrätt Sverige

18. Referenser

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>.
2. (IASP) TIAftSoP. IASP Terminology.
3. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2017(3).
4. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012:426130. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/426130>.
5. Kosek E, Lampa J, Nisell R, editors. Smärta och inflammation vid reumatiska sjukdomar och vanliga smärttillstånd i rörelseapparaten: Studentlitteratur; 2014.
6. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611-28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>.
7. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355(2):255-63. Available from: <https://doi.org/10.1124/jpet.115.227298>.
8. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Reyes Del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:117-27. Available from: <https://doi.org/10.2147/prbm.S178240>.
9. Palstam A, Mannerkorpi K. Work Ability in Fibromyalgia: An Update in the 21st Century. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):180-7. Available from: <https://doi.org/10.2174/1573397113666170502152955>.
10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):160-72.
11. Quintner J. Why Are Women with Fibromyalgia so Stigmatized? *Pain Med*. 2020;21(5):882-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz350>.
12. Creed F. A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. *Pain*. 2020;161(6):1169-76. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001819>.
13. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.20140>.
14. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(3):319-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>.
15. Rheumatology ACo. ACR-Endorsed Criteria: Fibromyalgia. [Available from: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria>.
16. Kosek E, Lampa J, Nisell R. Smärta och inflammation: vid reumatiska sjukdomar och vanliga smärttillstånd i rörelseapparaten: Studentlitteratur; 2019.

17. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):100-51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8509-4>.
18. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):94-100. Available from: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000464>.
19. Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:8. Available from: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-8>.
20. Ofluoglu D, Berker N, Güven Z, Canbulat N, Yilmaz IT, Kayhan O. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005;24(5):490-2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-004-1068-3>.
21. Lee JW, Lee KE, Park DJ, Kim SH, Nah SS, Lee JH, et al. Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171186. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171186>.
22. Mascarenhas RO, Souza MB, Oliveira MX, Lacerda AC, Mendonça VA, Henschke N, et al. Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):104-12. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5651>.
23. Knight T, Schaefer C, Chandran A, Zlateva G, Winkelmann A, Perrot S. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:171-80. Available from: <https://doi.org/10.2147/ceor.S41111>.
24. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: direct health care costs of fibromyalgia syndrome in London, Canada. *J Rheumatol*. 1999;26(4):885-9.
25. Doron Y, Peleg R, Peleg A, Neumann L, Buskila D. The clinical and economic burden of fibromyalgia compared with diabetes mellitus and hypertension among Bedouin women in the Negev. *Fam Pract*. 2004;21(4):415-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh411>.
26. Winkelmann A, Perrot S, Schaefer C, Ryan K, Chandran A, Sadosky A, et al. Impact of fibromyalgia severity on health economic costs: results from a European cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(2):125-36. Available from: <https://doi.org/10.2165/11535250-000000000-00000>.
27. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980;137(5):535-44. Available from: <https://doi.org/10.1176/ajp.137.5.535>.
28. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.
29. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(5):488-96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.010>.
30. Kerns RD, Sellinger J, Goodin BR. Psychological treatment of chronic pain. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:411-34. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-090310-120430>.

31. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res.* 2012;36(5):427-40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>.
32. Sturgeon JA. Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychol Res Behav Manag.* 2014;7:115-24. Available from: <https://doi.org/10.2147/prbm.S44762>.
33. Hayes S, Strosahl K, Wilson K. Acceptance and commitment therapy: An experiential approach to behavior change.: Guilford Press; 1999.
34. Hughes LS, Clark J, Colclough JA, Dale E, McMillan D. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Clin J Pain.* 2017;33(6):552-68. Available from: <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000425>.
35. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain and illness. New York, NY: Delacorte; 1990. 512 p.
36. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine.* 2016;51(2):199-213. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2>.
37. Csaszar N, Bagdi P, Stoll D, Szoke H. Pain and Psychotherapy, in the Light of Evidence of Psychological Treatment Methods of Chronic Pain Based on Evidence. *J Psychol Psychother.* 2014;4(3). Available from: <https://doi.org/DOI: 10.4172/2161-0487.1000145>.
38. World Health O. Physical activity fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346252>.
39. YFA. Fysisk aktivitet vid långvariga utbredda smärttillstånd; 2016. Fysisk aktivitet vid långvariga utbredda smärttillstånd Available from: <http://www.fyss.se/wp-content/uploads/2018/01/Sm%C3%A4rttillst%C3%A5nd-1%C3%A5ngvariga-utbredda.pdf>.
40. Aarsland D, Sardahaee FS, Anderssen S, Ballard C. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health.* 2010;14(4):386-95. Available from: <https://doi.org/10.1080/13607860903586136>.
41. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25 Suppl 3:1-72. Available from: <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.
42. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(1):120-30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.022>.
43. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1143-211. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>.
44. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R79. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3002>.
45. Mannerkorpi K, Nordeman L, Cider A, Jonsson G. Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R189. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3159>.
46. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt.; 2006 ISBN 91-85413-08-9; ISSN 1400-1403. Available from:

- <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/metoder-for-behandling-av-langvarig-smarta/>.
47. SBU. Rehabilitering vid långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. . SBU; 2010.
 48. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. [accessed May 20 2021]. Available from: <https://www.sbu.se/metodbok>.
 49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
 50. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Synth Methods. 2021;12(1):55-61. Available from: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>.
 51. Organization WH. International classification of functioning, disability and health : ICF. World Health Organization2001
 52. Socialstyrelsen. Internationell klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa (ICF). Svensk version 2021 av International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Socialstyrelsen; 2021.
 53. Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. J Rheumatol. 2009;36(6):1304-11. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.081090>.
 54. Murakami M, Osada K, Mizuno H, Ochiai T, Alev L, Nishioka K. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):224. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0718-y>.
 55. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin J Pain. 2012;28(9):775-81. Available from: <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182510295>.
 56. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2010;37(12):2578-86. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.100365>.
 57. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2012;14(5):R217. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar4056>.
 58. Arnold LM, Russell IJ, Dirig EW, Duan WR, Young JP, Jr., Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. J Pain. 2008;9(9):792-805. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.013>.
 59. Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, Jespersen A, Whelan L, Atkinson G, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 2011;38(12):2643-52. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.110569>.
 60. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. An open-label long-term phase III extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. Mod Rheumatol. 2013;23(6):1108-15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0803-x>.

61. Vallejo MA, Ortega J, Rivera J, Comeche MI, Vallejo-Slocker L. Internet versus face-to-face group cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: A randomized control trial. *J Psychiatr Res.* 2015;68:106-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.006>.
62. Woolfolk RL, Allen LA, Apter JT. Affective-cognitive behavioral therapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain Res Treat.* 2012;2012:937873. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/937873>.
63. Karlsson B, Burell G, Anderberg UM, Svärdsudd K. Cognitive behaviour therapy in women with fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scand J Pain.* 2015;9(1):11-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.04.027>.
64. McCrae CS, Williams J, Roditi D, Anderson R, Mundt JM, Miller MB, et al. Cognitive behavioral treatments for insomnia and pain in adults with comorbid chronic insomnia and fibromyalgia: clinical outcomes from the SPIN randomized controlled trial. *Sleep.* 2019;42(3). Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy234>.
65. Alda M, Luciano JV, Andrés E, Serrano-Blanco A, Rodero B, del Hoyo YL, et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R173. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3496>.
66. Castel A, Cascón R, Padrol A, Sala J, Rull M. Multicomponent cognitive-behavioral group therapy with hypnosis for the treatment of fibromyalgia: long-term outcome. *J Pain.* 2012;13(3):255-65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.11.005>.
67. Falcao D, Sales L, Leite J, Feldman D, Valim V, Natour J. Cognitive behavioral therapy for the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 2008;16(3):133-40.
68. Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, Kidwell KM, Harte SE, Clauw DJ, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain.* 2017;158(12):2354-63. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001036>.
69. Luciano JV, Guallar JA, Aguado J, López-Del-Hoyo Y, Olivan B, Magallón R, et al. Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: a 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *Pain.* 2014;155(4):693-702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.029>.
70. Simister HD, Tkachuk GA, Shay BL, Vincent N, Pear JJ, Skrabek RQ. Randomized Controlled Trial of Online Acceptance and Commitment Therapy for Fibromyalgia. *J Pain.* 2018;19(7):741-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.004>.
71. Sharma M, Rush SE. Mindfulness-based stress reduction as a stress management intervention for healthy individuals: a systematic review. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2014;19(4):271-86. Available from: <https://doi.org/10.1177/2156587214543143>.
72. Bohlmeijer E, Prenger R, Taal E, Cuijpers P. The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease: a meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2010;68(6):539-44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.10.005>.
73. Sephton SE, Salmon P, Weissbecker I, Ulmer C, Floyd A, Hoover K, et al. Mindfulness meditation alleviates depressive symptoms in women with fibromyalgia: results of a randomized clinical trial. *Arthritis and rheumatism.* 2007;57(1):77-85. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.22478>.

74. Schmidt S, Grossman P, Schwarzer B, Jena S, Naumann J, Walach H. Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*. 2011;152(2):361-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.043>.
75. Pérez-Aranda A, Feliu-Soler A, Montero-Marín J, García-Campayo J, Andrés-Rodríguez L, Borràs X, et al. A randomized controlled efficacy trial of mindfulness-based stress reduction compared with an active control group and usual care for fibromyalgia: the EUDAIMON study. *Pain*. 2019;160(11):2508-23. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001655>.
76. Cejudo J, García-Castillo FJ, Luna P, Rodrigo-Ruiz D, Feltrero R, Moreno-Gómez A. Using a Mindfulness-Based Intervention to Promote Subjective Well-Being, Trait Emotional Intelligence, Mental Health, and Resilience in Women With Fibromyalgia. *Front Psychol*. 2019;10:2541. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02541>.
77. Van Gordon W, Shonin E, Dunn TJ, Garcia-Campayo J, Griffiths MD. Meditation awareness training for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Br J Health Psychol*. 2017;22(1):186-206. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjhp.12224>.
78. Paolucci T, Baldari C, Di Franco M, Didona D, Reis V, Vetrano M, et al. A New Rehabilitation Tool in Fibromyalgia: The Effects of Perceptive Rehabilitation on Pain and Function in a Clinical Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:7574589. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/7574589>.
79. Carson JW, Carson KM, Jones KD, Bennett RM, Wright CL, Mist SD. A pilot randomized controlled trial of the Yoga of Awareness program in the management of fibromyalgia. *Pain*. 2010;151(2):530-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.020>.
80. Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R55. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar2967>.
81. Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. Effects of lifestyle physical activity in adults with fibromyalgia: results at follow-up. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(2):64-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31820e7ea7>.
82. Carson JW, Carson KM, Jones KD, Mist SD, Bennett RM. Follow-up of yoga of awareness for fibromyalgia: results at 3 months and replication in the wait-list group. *Clin J Pain*. 2012;28(9):804-13. Available from: <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31824549b5>.
83. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, et al. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1422-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei032>.
84. Haak T, Scott B. The effect of Qigong on fibromyalgia (FMS): a controlled randomized study. *Disabil Rehabil*. 2008;30(8):625-33. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638280701400540>.
85. Baptista AS, Villela AL, Jones A, Natour J. Effectiveness of dance in patients with fibromyalgia: a randomized, single-blind, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):18-23.
86. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in

- fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2005;143(1):10-9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-1-200507050-00005>.
87. Vas J, Santos-Rey K, Navarro-Pablo R, Modesto M, Aguilar I, Campos M, et al. Acupuncture for fibromyalgia in primary care: a randomised controlled trial. *Acupunct Med.* 2016;34(4):257-66. Available from: <https://doi.org/10.1136/acupmed-2015-010950>.
 88. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, Souza LP, Hsing WT, Furlan AD, et al. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med.* 2008;40(7):582-8. Available from: <https://doi.org/10.2340/16501977-0216>.
 89. Baez S, Hoch MC, Hoch JM. Evaluation of Cognitive Behavioral Interventions and Psychoeducation Implemented by Rehabilitation Specialists to Treat Fear-Avoidance Beliefs in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(11):2287-98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.11.003>.
 90. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):670-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken021>.
 91. Luciano JV, Martínez N, Peñarrubia-María MT, Fernández-Vergel R, García-Campayo J, Verduras C, et al. Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2011;27(5):383-91. Available from: <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31820b131c>.
 92. Musekamp G, Gerlich C, Ehlebracht-Ki Nig I, Dorn M, A HF, Tomiak C, et al. Evaluation of a self-management patient education programme for fibromyalgia- results of a cluster-RCT in inpatient rehabilitation. *Health Educ Res.* 2019;34(2):209-22. Available from: <https://doi.org/10.1093/her/cyy055>.
 93. Luciano JV, Sabes-Figuera R, Cardeñosa E, M TP-M, Fernández-Vergel R, García-Campayo J, et al. Cost-utility of a psychoeducational intervention in fibromyalgia patients compared with usual care: an economic evaluation alongside a 12-month randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(8):702-11. Available from: <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318270f99a>.
 94. Barrenengoa-Cuadra MJ, Muñoz-Capron-Manieux M, Fernández-Luco M, Angón-Puras L, Romón-Gómez AJ, Azkuenaga M, et al. Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: A multicentre randomized open-label controlled trial. *Eur J Pain.* 2021;25(5):1137-49. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1738>.
 95. Ramzy EA. Comparative Efficacy of Newer Antidepressants in Combination with Pregabalin for Fibromyalgia Syndrome: A Controlled, Randomized Study. *Pain Pract.* 2017;17(1):32-40. Available from: <https://doi.org/10.1111/papr.12409>.
 96. Miki K, Murakami M, Oka H, Onozawa K, Yoshida S, Osada K. Efficacy of mirtazapine for the treatment of fibromyalgia without concomitant depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japan. *Pain.* 2016;157(9):2089-96. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000622>.
 97. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Jr., et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and rheumatism.* 2007;56(4):1336-44. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.22457>.

98. Martínez MP, Miró E, Sánchez AI, Díaz-Piedra C, Cáliz R, Vlaeyen JW, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia and sleep hygiene in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Behav Med.* 2014;37(4):683-97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10865-013-9520-y>.
99. Broderick JE, Junghaenel DU, Schwartz JE. Written emotional expression produces health benefits in fibromyalgia patients. *Psychosom Med.* 2005;67(2):326-34. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000156933.04566.bd>.
100. Scheidt CE, Waller E, Endorf K, Schmidt S, König R, Zeeck A, et al. Is brief psychodynamic psychotherapy in primary fibromyalgia syndrome with concurrent depression an effective treatment? A randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(2):160-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.10.013>.
101. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2006;20(10):835-46. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215506072173>.
102. Hsu MC, Schubiner H, Lumley MA, Stracks JS, Clauw DJ, Williams DA. Sustained pain reduction through affective self-awareness in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2010;25(10):1064-70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1418-6>.
103. Stuifbergen AK, Blozis SA, Becker H, Phillips L, Timmerman G, Kullberg V, et al. A randomized controlled trial of a wellness intervention for women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rehabil.* 2010;24(4):305-18. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215509343247>.
104. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *Bmj.* 2018;360:k851. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k851>.
105. Calandre EP, Rodriguez-Claro ML, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Hidalgo J, Delgado-Rodriguez A. Effects of pool-based exercise in fibromyalgia symptomatology and sleep quality: a prospective randomised comparison between stretching and Ai Chi. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5 Suppl 56):S21-8.
106. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Vinh J, Goldenberg DL, et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med.* 2010;363(8):743-54. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912611>.
107. Altan L, Korkmaz N, Bingol U, Gunay B. Effect of pilates training on people with fibromyalgia syndrome: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(12):1983-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.06.021>.
108. Kayo AH, Peccin MS, Sanches CM, Trevisani VF. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2285-92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1958-z>.
109. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *Bmj.* 2002;325(7357):185. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7357.185>.
110. Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Granero-Molina J, Aguilera-Manrique G, Quesada-Rubio JM, Moreno-Lorenzo C. Benefits of massage-myofascial release therapy on pain, anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011a:561753. Available from: <https://doi.org/10.1155/2011/561753>.

111. Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Arroyo-Morales M, Saavedra-Hernández M, Fernández-Sola C, Moreno-Lorenzo C. Effects of myofascial release techniques on pain, physical function, and postural stability in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2011;25(9):800-13. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215511399476>.
112. Ang DC, Kaleth AS, Bigatti S, Mazzuca SA, Jensen MP, Hilligoss J, et al. Research to encourage exercise for fibromyalgia (REEF): use of motivational interviewing, outcomes from a randomized-controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(4):296-304. Available from: <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318254ac76>.
113. Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain.* 2011;152(7):1478-85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.034>.
114. Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2018;22(2):242-60. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1121>.
115. Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2019;23(1):3-14. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1284>.
116. Haugmark T, Hagen KB, Smedslund G, Zangi HA. Mindfulness- and acceptance-based interventions for patients with fibromyalgia - A systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221897. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221897>.
117. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):Cd003786. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003786.pub2>.
118. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):Cd011336. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd011336>.
119. Gómez-de-Regil L. Psychoeducation for Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2021;9(6). Available from: <https://doi.org/10.3390/healthcare9060737>.
120. Keogh E. The gender context of pain. *Health Psychol Rev.* 2020:1-28. Available from: <https://doi.org/10.1080/17437199.2020.1813602>.
121. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. "Brave Men" and "Emotional Women": A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms towards Patients with Chronic Pain. *Pain Res Manag.* 2018;2018:6358624. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/6358624>.
122. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2005;113(1-2):9-19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>.
123. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2318-29. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090367>.

19. Bilagor

Bilaga 1. Sökdokumentation (Appendix 1. Literature search documentation)

Bilaga 2. Granskningsmallar (Appendix 2. Checklists)

Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier (Appendix 3. Tables of included articles)

Bilaga 4. Exkluderade artiklar och artiklar med hög risk för bias (Appendix 4. Excluded articles and articles with high risk of bias)

Bilaga 5. Risk of bias (Appendix 5. Risk of bias assessments)