



SUNDHEDSSTYRELSEN

Nationale kliniske
retningslinjer
for udredning og behandling
samt rehabilitering af
**patienter med
generaliserede smerter
i bevægeapparatet**

2018

Hovedforfatter

Sundhedsstyrelsen, 2018

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67, 2300 København S
nkrsekretariat@sst.dk

www.sst.dk

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Dette er en digital version af retningslinjen fra 2018. Den oprindelige version findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

Indhold

Centrale budskaber	5
1 - Læsevejledning	13
2 - Indledning.....	15
3 - Udredning og diagnostik - Retningslinjer ved udredning. 2015.....	17
4 - Superviseret fysisk træning varetaget af sundhedsprofessionel. 2015	21
5 - Kognitiv adfærdsterapi. 2018.....	25
6 - Indsatser der retter sig mod aktivitet og deltagelse i hverdagslivet. 2015	31
7 - Patientuddannelse. 2015.....	34
8 - Indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse. 2015.....	39
9 - Multidisciplinær intervention. 2015	42
10 - Opioider med dual action. 2018.....	48
11 - Opioider uden dual action. 2018.....	54
12 - Tricyclisk antidepressiva. 2018.....	55
13 - Serotonin og Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI). 2018.....	64
14 - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI). 2015	70
15 - Antikonvulsiva. 2015	76
16 - Baggrund.....	84
17 - Implementering.....	88
18 - Monitorering.....	89
19 - Opdatering og videre forskning.....	90
20 - Beskrivelse af anvendt metode.....	91
21 - Fokuserede spørgsmål	92
22 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	100
23 - Søgebeskrivelse	102
24 - Evidensvurderinger	104
25 - Arbejds- og referencegruppen.....	105
26 - Ordliste.....	107
Referencer	109

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Udredning og diagnostik - Retningslinjer ved udredning. 2015

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anse patienten med generaliserede smerter i bevægeapparatet for at være diagnostisk afklaret, når relevante differentialdiagnoser er udelukket. Patienten kan fuldt afklares på baggrund af anamnese, symptombillede, varighed og objektiv undersøgelse. Betegnelsen generaliserede smerter i bevægeapparatet anses som en tilstand, der kan have mange forskellige diagnosebetegnelser.

Det er god praksis at udrede patientens samlede funktionsevne ud fra en bio-psyko-social begrebsramme.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Tilstanden 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' er klinisk og kan ofte erkendes endeligt i almen praksis. Når den praktiserende læge møder en patient med generaliserede smerter i bevægeapparatet, kan følgende retningslinjer anvendes til at foretage en helhedsvurdering, herunder karakterisere smertetilstanden og stille en klinisk diagnose, som bør stilles uden forsinkelse, når relevante differentialdiagnoser er udelukket:

1. Anamnese:

- a. Symptomanamnese (smerter, ledsagesymptomer, varighed).
- b. Uddyb signaler om emotionelle problemer.
- c. Spørg til angst- og depressionssymptomer, udmattelse, søvnforstyrrelser, koncentrations – og hukommelsesproblemer.
- d. Afdæk belastninger, stress og ydre faktorer (sociale, arbejdsmæssige og familiære).
- e. Spørg til funktionsevne i relation til krop, aktivitet og deltagelse (fysisk, socialt og rolle)¹.
- i. Evnen til at opretholde daglige rutiner, familierelationer, husarbejde, fritidsaktivitet og hvordan symptomerne indvirker herpå.
- ii. Balance mellem ressourcer og belastninger, arbejde eller uddannelse og øvrige sociale forhold, og hvordan symptomerne indvirker herpå.
- iii. Omgivelser, f.eks. familiesituation, herunder familien og venners tilgang og holdninger til smertetilstanden, holdninger på arbejdspladsen, etc.
- f. Afdæk patientens sygdomsforståelse.
- g. Afdæk patientens forventninger til behandling og udredning.
- h. Objektiv undersøgelse, inkl. neurologisk undersøgelse og vurdering af trykømhed (tender points)
- i. Afklaring af somatiske og psykiatriske differentialdiagnoser og eventuelle komorbide tilstande, herunder biokemisk screening.

2. Paraklinik:

Den biokemiske screening skal inkludere undersøgelse af hæmoglobin, leukocytter og differentialtælling, thrombocytter, CRP, SR, kreatinin, albumin/kreatinin-ratio, albumin, elektrolytter, ALAT, serum calcium, kreatininkinase (CK), TSH og D-vitamin. Yderligere diagnostiske undersøgelser, herunder billeddiagnostisk undersøgelse, skal kun gennemføres på klar lægelig indikation. Hvis der efter gennemførelse af dette undersøgelsesprogram i almen praksis fortsat er tvivl om, hvorvidt der ligger andre sygdomme til grund for de generaliserede smerter i bevægeapparatet, bør patienten henvises til relevant anden speciallæge. I tilfælde hvor yderligere undersøgelser eller vurderinger iværksættes, er det vigtigt at formidle forløb og forventede resultater til patienten, idet en række af såkaldt negative fund ikke nødvendigvis virker beroligende for patienten. Ved opståen af nye symptomer eller anden ændring af tilstanden bør lægen overveje, om det giver anledning til yderligere udredning.

Det er vigtigt at huske, at 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' kan sameksistere med andre somatiske og psykiske sygdomme, samt andre smertetilstande. Når den praktiserende læge vurderer, at patientens generaliserede smerter i bevægeapparatet ikke kan forklares bedre af andre somatiske sygdomme, skal lægen tydeligt kommunikere dette til patienten. Lægen skal forklare de negative fund (hvad patienten ikke fejler) og samtidig anerkende at symptomerne er reelle. Det skal endvidere forklares, hvorfor der ikke er indikation for yderligere somatisk udredning. Patienten skal endvidere informeres om generaliserede smerter i bevægeapparatet, behandlingsmuligheder og prognose. Ved behov for specialiseret udredning af funktionsevne kan der henvises til relevant fagperson.

¹ Begrebet funktionsevne anvendes i henhold til WHO's Internationale Klassifikation af Funktionsevne, Funktionsevnenedsættelse og Helbredstilstand, herefter kaldet ICF-klassifikationen. ICF-klassifikationen er baseret på WHO's bio-psyko-sociale begrebsmodel og har til formål at give en samlet begrebsramme og en systematisk terminologi om funktionsevne, som er relateret til helbred. Funktionsevnen omfatter tre komponenter: Kroppens funktioner og anatomi, aktiviteter samt deltagelse. Komponenterne påvirker hinanden gensidigt, ligesom den samlede funktionsevne påvirkes af omgivelsesfaktorer, personlige faktorer og helbredsmæssige forhold.

4 - Superviseret fysisk træning varetaget af sundhedsprofessionel. 2015

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde superviseret træning til udvalgte patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, hvis formålet er at øge funktionsevne.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Vurderingen af om patienten bør tilbydes interventionen, bør baseres på en individuel helhedsvurdering, som inddrager ikke blot de fysiske, men også de psykologiske, emotionelle og sociale aspekter af smertetilstanden. Anbefalingen om at supervisere den fysiske træning vedrører patienter, hvor det i særlig grad er hensigten at forbedre deres funktionsevne.

Alle mennesker, også patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, bør være fysisk aktive. Anbefalingen handler således om, hvorvidt fysisk træning bør være superviseret og varetaget af en sundhedsprofessionel.

Generelle anbefalinger for fysisk aktivitet for patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet fremgår af Sundhedsstyrelsens håndbog om fysisk aktivitet som forebyggelse og behandling(18).

Patientens erfaringer med selvstændigt at varetage fysisk træning bør afklares. Patienter, der ikke tidligere har trænet, kan finde det svært at træne selvstændigt og kontinuerligt. Til disse patienter kan det være relevant at tilbyde et superviseret og individualiseret træningsforløb. Patienter, der derimod er vant til at træne selvstændigt og er motiveret for at fortsætte dette, vil sandsynligvis ikke profitere yderligere af et superviseret træningsforløb.

Det er vigtigt, at patienten er interesseret i den træningsform, der tilbydes, af hensyn til motivation og fastholdelse. Fysisk træning kan for mange mennesker i sig selv være svært at inkludere i hverdagen, og for patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet kan fysisk træning forårsage forværring af smerter, hvorfor nogle patienter kan opleve træning som direkte skadeligt. Patienten bør derfor forklares, at der gerne må være smerter/gener før/under/efter træning, men at træningen i sig selv ikke bør forværre patientens sædvanlige smerter/gener. Samtalen med patienten bør i første omgang rette sig mod at undgå inaktivitet, dernæst mod forslag om træningsformer.

5 - Kognitiv adfærdsterapi. 2018

Stærk anbefaling

Tilbyd kognitiv adfærdsterapi til patienter med komplekse problemstillinger som følge af generaliserede smerter i bevægeapparatet

Anbefalingen er opdateret og ændret i 2018

Vurderingen, af om patienten bør tilbydes interventionen, bør baseres på en individuel helhedsvurdering, som inddrager ikke blot de fysiske, men også de psykiske, emotionelle og sociale aspekter af smertetilstanden.

Det fokuserede spørgsmål omhandlede kognitiv adfærdsterapi (ACT og CBT), men andre terapiformer kan givetvis også anvendes. Der er ikke konsensus om hvilken terapiform som er bedst. Evidensen peger på moderat effekt af CBT og ACT i patientgruppen, og arbejdsgruppen finder det derfor væsentligt, at der gives et tilbud til motiverede patienter der er i stand til at yde en egen indsats i gennem behandlingsforløbet. Det vil ikke være alle patienter med kroniske generaliserede smerter som ønsker eller vil have gavn af psykologisk behandling. Arbejdsgruppen mener derfor, at tilbuddet især skal rettes mod patienter med mere komplekse problemstillinger. Sygdomsbilledet hos denne undergruppe er typisk mangefacetteret, og kan fx inkludere mangeårige smerter, mental og/eller fysisk udtrætning, nedsat evne til at klare almindelige hverdagsopgaver, problemer med at fastholde tilknytning til arbejdsmarkedet og tab af fritidsaktiviteter. Patienten kan endvidere have oplevet fysiske traumer, dysfunktionelle sociale relationer eller andre stressfulde livshændelser [13].

Behandlingsindsatsten skal præsenteres for patienterne således at de er indforstået med baggrunden for at give den og informeret om de gavnlige effekter af indsatsen. Kognitiv adfærdsterapi bør gives af sundhedsprofessionelle der som følge af specifik længerevarende efteruddannelse har en grundlæggende faglighed indenfor det psykologiske felt og smertetilstande mere specifikt. Den sundhedsprofessionelle skal have indgående forståelse for, og kendskab til de mekanismer som kan være på spil hos den smerteramte, og skal være tilstrækkeligt uddannet indenfor de relevante terapeutiske retninger.

6 - Indsatser der retter sig mod aktivitet og deltagelse i hverdagslivet. 2015

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at tilbyde interventioner, hvori der anvendes strategier, der fremmer aktivitet og deltagelse i hverdagslivet til udvalgte patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Denne form for indsatser er karakteriseret ved at være rettet direkte mod at løse problemstillinger relateret til udførelse af og involvering i hverdagsaktiviteter. Beslutningen om hvorvidt patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør tilbydes denne form for indsatser, bør baseres på en individuel helhedsvurdering af smertetilstanden, hvilket inkluderer udredning af patientens funktionsevne i relation til såvel kropsfunktion som aktivitet og deltagelse.

Udredningen og afklaring af funktionsevnen bør tage afsæt dels i patientens oplysninger, dels i reel observation. I denne afklaring kan det derudover være relevant at drøfte arbejdssituation samt familieliv, herunder ressourcer og udfordringer for aktivitet og deltagelse.

Indsatser kan i denne sammenhæng tænkes givet i forskelligt regi, f.eks. kommunal ergoterapi og/eller ambulanseregion, og kan med fordel tilbydes tæt på patientens hjem.

7 - Patientuddannelse. 2015

Stærk anbefaling

Tilbyd patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet patientuddannelse

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Patientuddannelse (også kaldet psykoedukation) kan i de lettere til moderate tilfælde varetages af den praktiserende læge. I andre og sværere tilfælde vil det være hensigtsmæssigt med egentlige dedikerede programmer.

Patientuddannelse bør tilbydes i forbindelse med, at patienten er blevet diagnostisk afklaret, eller i umiddelbar forlængelse heraf hvis tilbuddet gives via en henvisning til anden faggruppe/sector. Hvis patienten i situationen ikke ønsker at modtage tilbuddet, bør det være muligt at modtage indsatsen på et senere tidspunkt.

Patientuddannelse skal indeholde undervisning i smertefysiologi, behandlingsmuligheder, psykosociale faktorerets betydning og smertehåndtering. Patientuddannelse eller psykoedukation kan placeres midt imellem 'information' og 'psykoterapi'. Patientuddannelse kræver ikke uddannelse indenfor psykoterapi, men gode kommunikationsværktøjer samt forståelse for moderne smertevidenskab. Undervisningen kan foregå i grupper eller 1:1, men inkluderer altid en fagperson og evt. andre patienter. Arbejdsgruppen finder ikke, at peer-to-peer undervisning uden en fagperson kan forstås som patientuddannelse.

Patientuddannelse adskiller sig fra generel information ved, at informationen er tilpasset patientens forståelsesramme og adresserer opfattelser, som kan være uhensigtsmæssige. Ny teknologi som f.eks. telemedicin kan eventuelt inddrages for at minimere transport og indgriben i dagligdagen.

8 - Indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse. 2015

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at afdække patientens funktionsevne i forhold til arbejdsmarkedet og at afdække patientens arbejdsforhold, herunder hvordan patienten oplever, at arbejdet påvirker sygdommen, livsførelse og helbredstilstand. Formålet med dette er at gøre patienten opmærksom på muligheden for at iværksætte indsatser på arbejdspladsen, der er rettet mod fastholdelse på arbejdsmarkedet.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

For at afdække hvordan patientens arbejde påvirker den samlede livssituation, kan lægen f.eks. spørge ind til patientens opfattelse af arbejdets betydning i forhold til sygdom og symptomer. Det kan drøftes med patienten, at prognosen for tilknytning til arbejdsmarkedet synes bedret, når arbejdets krav tilpasses funktionsevnen (63). Lægen må ikke videregive helbredsoplysninger til arbejdsgiver, men gerne oplysninger om patientens funktionsevne. Her kan den såkaldte mulighedserklæring anvendes. Alternativt kan lægen videregive information om funktionsevne i friattest med patientens skriftlige samtykke, jf. sundhedslovens § 43, stk. 1 og § 44.

Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at arbejdspladsinterventioner som f.eks. ændrede mødetider, pauser, reduceret arbejdstid, hjælpemidler og særlig indretning af arbejdspladsen kan bedre patienternes muligheder for at opretholde arbejdsevnen og dermed tilknytningen til arbejdsmarkedet.

Den behandlende læge bør medvirke til, at funktionsevnen i forhold til arbejdsmarkedet afklares hurtigt i de tilfælde, hvor den er betydeligt nedsat, og hvor det er vurderingen, at patienten ikke kan varetage et ordinært arbejde. Behandleren bidrager hertil ved en god beskrivelse af funktionsevnen og dens prognose i de socialmedicinske attester til jobcentret.

9 - Multidisciplinær intervention. 2015

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde multidisciplinær intervention, bestående af mindst to behandlingsmodaliteter, leveret af mindst to faggrupper, til udvalgte patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Den multidisciplinære indsats anbefales overvejende til patienter med smerter af mere end 6 måneders varighed og med komplekse problemstillinger som følge af smertetilstanden, jf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning [93]. Indsatsen bør baseres på en individuel helhedsvurdering, hvilket inkluderer udredning af patientens funktionsevne i relation til såvel kropsfunktion, som aktivitet og deltagelse. Disse patienter har som oftest svært nedsat funktionsevne og er således også ofte truet på deres arbejdsevne.

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet udgør en heterogen gruppe, hvorfor indsatsen skal individualiseres og målrettes patientens aktuelle behov. Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at enkeltstående fysiske, psykologiske, eller medicinsk behandlingsindsatser ofte ikke vil være tilstrækkelige hos patienter med meget komplekse smertetilstande, dvs. patienter der er funktionstruede og/eller har komplicerende psykosociale problemstillinger. Sådanne patienter har ofte behov for en bredere koordineret rehabiliterende indsats med deltagelse af et tværfagligt, specialiseret behandler-team (f.eks. læge, psykolog, sygeplejerske, ergoterapeuter, fysioterapeuter og socialrådgiver). Hyppigt vil der være betydelige sociale aspekter i det samlede problemkompleks og manglende social afklaring (f.eks. verserende social sagsbehandling, økonomisk usikkerhed, etc.)og/eller manglende støtte i det nære sociale netværk er vist, at kunne have en negativ indflydelse på sygdomsforløbet.

10 - Opioider med dual action. 2018

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelser tramadol til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer 2018

Der blev i litteratursøgningen kun fundet studier som omhandler tramadol, hvorfor arbejdsgruppen ikke kan udtale sig om behandling med tapendatol. Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor afprøvning af farmakologisk behandling kan være nødvendig med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion.

Klinisk erfaring har vist, at patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet ofte er meget følsomme overfor farmakologisk behandling, hvorfor behandlingen bør indledes med lave doseringer og langsomt øge dosis.

Hvis behandling med opioid iværksættes, bør det foregå under nøje kontrol, hensyntagen til bivirkninger samt med plan for seponering. For at undgå afhængighed skal lægen, inden behandling med afhængighedsskabende lægemidler indledes, sammen med patienten lægge en behandlingsplan, hvoraf det blandt andet fremgår, hvilken effekt og hvilke bivirkninger, der kan forventes af behandlingen, og hvornår behandlingens effekt skal revurderes. Se endvidere Sundhedsstyrelsens vejledning "Ordnation af afhængighedsskabende lægemidler" [100].

11 - Opioider uden dual action. 2018

God Praksis (Konsensus)

Det er ikke god praksis at tilbyde patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet behandling med opioider uden dual action.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Arbejdsgruppen vurderer at denne behandling ikke hører til i behandlingen af generaliserede smerter i bevægeapparatet. Hvis man alligevel vælger at behandle denne patientgruppe med opioider uden dual action, bør behandlingen være af kortest mulig varighed, eller alternativt kun gives ved behov, på baggrund af stor risiko for bivirkninger og afhængighed.

Der henvises desuden til [Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#) [100].

12 - Tricyclisk antidepressiva. 2018

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde amitriptylin til smertelindring og søvnregulering hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Der blev i litteratursøgningen både til den oprindelige NKR og ved opdateringen, kun fundet studier som undersøger brugen af amitriptylin, hvorfor anbefalingen kun omhandler amitriptylin. Det vurderes at være god praksis ikke at give amitriptylin i dagstimerne pga. sedation. Har patienterne brug for TCA i dagstimerne er det erfaringen at man med fordel kan behandle med noritriptylin, noirtren eller imipramin, da dette erfaringsmæssigt virker mindre sløvende. TCA skal anvendes i lavere doser til behandling af smerter, end der anvendes til behandling af depression.

Patienten gøres opmærksom på, at behandlingen med antidepressiva har til formål at reducere smerte og give bedre søvnkvalitet, og ikke at behandle depression.

Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på, at præparatet kun er indiceret til behandling af neuropatiske smerter i henhold til gældende produktresumé og er derfor off-label. Behandlingen med TCA kan overvejes hvis øvrige anbefalede behandlingstiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

13 - Serotonin og Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI). 2018

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde duloxetin til smertelindring hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Der blev for det pågældende fokuserede spørgsmål kun søgt efter evidens vedrørende brugen af lægemidlerne duloxetine og venlafaxin. Mens der blev fundet flere studier som undersøger brugen af duloxetin, blev der kun fundet ét review som undersøgte effekten af venlafaxin [128]. I dette review indgik 4 kohorte studier, og et RCT i form af et abstract. Der er således ikke tilstrækkelig evidens til at konkludere på anvendeligheden af venlafaxin på generaliserede smertetilstande, hvorfor anbefalingen kun omhandler duloxetine.

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig. Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på at SNRI ikke har indikation til behandling af smerter, og duloxetin er godkendt til behandling af neuropatiske smerter, men ikke til fibromyalgi. Anvendelsen af præparatet til patienter med generaliserede kroniske smerter er dermed "off-label". Behandlingen med SNRI kan overvejes hvis øvrige anbefalede behandlingstiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Patienten gøres opmærksom på, at behandlingen med antidepressiva har til formål at reducere smerte og ikke at behandle depression.

14 - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI). 2015

Svag Anbefaling

MOD

Tilbyd kun efter nøje overvejelse SSRI til smertelindring til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, da den smertestillende effekt er begrænset

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig.

Patienten gøres opmærksom på, at behandlingen med antidepressiva har til formål at reducere smerte og ikke at behandle depression.

På baggrund af pris og bivirkningsprofil foreslås det først at prøve effekten af tricykliske antidepressiva (TCA) og dernæst duloxetin. Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på at SSRI ikke har indikation til behandling af smerter. Anvendelsen af præparatet til patienter med generaliserede kroniske smerter er dermed "off-label". Behandlingen med SSRI kan overvejes hvis øvrige anbefalede behandlingstiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

15 - Antikonvulsiva. 2015

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde gabapentin eller pregabalin til smertelindring hos patienter med generaliseredes smerter i bevægeapparatet.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikeren komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig.

Behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt har ikke effekt på alle patienter, og mange er meget generet af bivirkninger.

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet er ofte meget følsomme overfor farmakologisk behandling, hvorfor behandlingen bør indledes med lave doseringer og langsom optitrering.

Den farmakologiske behandling og eventuel seponering bør revurderes jævnligt, i forhold til fortsat indikation og balance mellem effekt og bivirkninger.

16 - Baggrund

17 - Implementering

18 - Monitorering

19 - Opdatering og videre forskning

20 - Beskrivelse af anvendt metode

21 - Fokuserede spørgsmål

22 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

23 - Søgebeskrivelse

24 - Evidensvurderinger

25 - Arbejds- og referencegruppen

26 - Ordliste

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Styrken af anbefalingen tolkes således:

Stærk anbefaling (grøn): Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Svag anbefaling (Gul): Det er mindre klart, om fordelene opvejer ulemperne. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

God praksis anbefaling (Grå): Baseret på konsensus i arbejdsgruppen og bruges, hvis der ikke kunne findes relevante studier at basere anbefalingen på.

2. Lag - Detaljer: Hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen: Klik på anbefalingen, hvorefter du får flere detaljer:

Effektestimater: Sammenfatning af evidensen, evidensprofiler samt referencer til studierne i evidensprofilerne

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaptation: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Diskussion: Her kan du komme med kommentarer til specifikke anbefalinger. Dog kun, hvis du er logget ind som bruger.

Evidensens kvalitet - de fire niveauer

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Høj

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Anbefalingens styrke

Stærk anbefaling for (Grøn)

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul+rød)

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stræk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stræk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

Stærk anbefaling imod (Grøn+rød)

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nytteløs.

God praksis (Grå)

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje.

Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel:

G.Goldet, J.Howick. Understandign GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54

Desuden henvises til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Kliniske Retningslinjer

2 - Indledning

Formål

Den nationale kliniske retningslinje (NKR), for generaliserede smerter i bevægeapparatet indeholder evidensbaserede anbefalinger baseret på en systematisk litteraturgennemgang, evidensvurdering og graduering af de indsamlede studier. Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at fremme en ensartet evidensbaseret indsats af høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet. Med den nationale kliniske retningslinje ønskes det at give anbefalinger for undersøgelser i forbindelse med diagnostik og udredning, samt behandling i form af farmakologiske og non-farmakologiske interventioner.

Retningslinjen er udarbejdet af en arbejdsgruppe bestående af sundhedsprofessionelle. For oversigt over arbejdsgruppens medlemmer, se afsnittet "Arbejds- og referencegruppe".

Afgrænsning af patientgruppen

Patientgruppen omfatter voksne patienter, med vedvarende (mindst 3-6 måneders varighed), generaliserede smerter i bevægeapparatet. Ved generaliserede forstås, at smerterne er diffust udbredte til store dele af bevægeapparatet. Patienternes funktionsevne vil som følge af smertetilstanden være nedsat i en grad der påvirker arbejdet, hverdagsopgaver og/eller fritidsaktivitet. Der kan ved anamnese og objektiv undersøgelse, suppleret med parakliniske undersøgelser (f.eks. billeddiagnostik og blodprøver), ikke påvises en anden somatisk eller psykiatrisk sygdom der bedre forklarer tilstanden. Patienter med lokaliserede smerter og patienter med smertetilstande, hvor smerterne er fuldt forklaret ved anden veldefineret somatisk eller psykisk sygdom, er således ikke omfattet af denne nationale kliniske retningslinje. Der gøres opmærksom på patienterne i studierne primært er rekrutteret fra specialiserede afdelinger.

Målgruppe

NKR for patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet retter sig mod læger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, kiropraktorer, psykologer, socialrådgivere, sosu-assistenten og andre sundhedsprofessionelle, som er involveret i udredning og behandling af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Patienter, pårørende og øvrige beslutningstagere kan også bruge retningslinjen i samspil med råd og vejledning fra sundhedspersonale.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger relaterede til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som værende områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensgrundlaget. Problemstillingerne har arbejdsgruppen formuleret som fokuserede spørgsmål (såkaldte PICO-spørgsmål). Se afsnittet "Fokuserede spørgsmål" for en oversigt over alle PICO spørgsmål.

Retningslinjen er opbygget således, at:

- Fokuseret spørgsmål 1 omhandler diagnostik og udredning
- Fokuseret spørgsmål 2-7 omhandler non-farmakologiske interventioner
- Fokuseret spørgsmål 8-13 omhandler farmakologiske interventioner

Rationale for valg af opdatering i 2018

Beslutningen om at opdatere PICO 3, 8, 9, 10 og 11 blev truffet, fordi arbejdsgruppen vurderede at der var kommet ny evidens på dette område, siden den første retningslinje udkom i 2015.

Hvad er nyt i den opdaterede NKR

PICO 3: Kognitiv adfærdsterapi terapi, er ændret fra en svag til en stærk anbefaling for at tilbyde kognitiv adfærdsterapi til patienter med komplekse problemstillinger, som følge af generaliserede smerter i bevægeapparatet

PICO 8: Opioider (2015 udgaven) er i opdateringen opdelt i to PICO spørgsmål:

PICO 8: Opioider med dual action, hvor anbefalingen er uændret med en svag anbefaling mod at give tramadol til patienter med generaliserede smerter, (anvendes kun efter nøje overvejelse).

PICO 9: Opioider uden dual action, hvor der er konsensus i arbejdsgruppen om et det er ikke god praksis at tilbyde med generaliserede smerter i bevægeapparatet behandling med opioder uden dual action.

Det tidligere PICO 9 (2015 udgaven) er i opdateringen opdelt i tre PICO spørgsmål:

PICO 10 Tricycliske antridespressiva (TCA), som er uændret med en svag anbefaling for at tilbyde amitriptylin til smertelindring og søvnregulering hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

PICO 11 Serotonin og Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI), som også er uændret med en svag anbefaling for at tilbyde Duloxetine til smertelindring hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

PICO 12 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), som ikke er opdateret.

I forbindelse med opdateringen, er formuleringen for brug af off-label præparater blevet præciseret for alle fokuserede spørgsmål. Præciseringen gælder også for de spørgsmål, som ikke er blevet opdateret i 2018.

Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i under afsnittet arbejds- og referencegruppe. Retningslinjen afdækker ikke i øvrigt patientperspektivet. Danske Regioner har udarbejdet en medicinsk teknologi vurdering om tidlig målrettet indsats til smertepatienter, hvor patientperspektivet uddybes [7].

3 - Udredning og diagnostik - Retningslinjer ved udredning. 2015

Fokuseret spørgsmål 1:

Hvilke retningslinjer foreslås ved udredning af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet udgør en udfordring for klinisk praksis. Dette skyldes særligt, at tilstanden er karakteriseret ved patientrapporterede symptomer, som ikke kan konfirmeres vha. objektive fund eller parakliniske undersøgelser. Et komplekst og ofte polysymptomatisk sygdomsbillede, med varierede og fluktuerende symptomer betyder, at patienter ofte henvises til mange forskellige specialister, og gennemgår mange forskellige undersøgelser, ofte med helt normale fund, eller fund der ikke tilstrækkeligt forklarer patientens symptomer. Dette forlænger udredningsforløbet og dermed perioden, hvor patienten er uvidende omkring sin tilstand, prognose og behandlingsmuligheder.

I en undersøgelse af 2.596 patienter med fibromyalgi, fandt man at halvdelen havde været vurderet af 3-6 sundhedsprofessionelle før diagnosen blev stillet, mens ca. 25 % var henvist til flere end seks sundhedsprofessionelle [12]. Omfanget af lægebesøg og udskrevne recepter er betydeligt større for denne patientgruppe i årene op til at diagnosen stilles sammenlignet med en kontrolgruppe. Efter diagnosen er stillet synes antallet af lægebesøg at falde. Hyppigheden stiger dog igen 2-3 år efter at diagnosen er stillet [17], hvilket kunne indikere utilstrækkelige behandlingsmuligheder og rehabiliteringsforløb. En langvarig udredning, som primært afdækker hvad patienten ikke fejler, men hvor patienten er diagnostisk uafklaret er ikke hensigtsmæssig. Relevant behandling og rehabilitering forsinkes, hvilket ofte kan have stor betydning for patientens tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale situation i øvrigt.

Betegnelsen 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' er, med baggrund i smertetilstandens kompleksitet og en stor individuel variation, herunder et bredt sygdomsspektrum, sjældent dækkende for, hvilken behandlingsmæssig indsats den enkelte patient har behov for. Vurderingen af patienten i behandlingsmæssige sammenhænge bør således baseres på en individuel helhedsvurdering, som inddrager ikke blot de fysiske, men også de psykologiske, emotionelle og sociale aspekter af smertetilstanden og dennes interferens med den daglige livsførelse.

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør primært udredes med udgangspunkt i almen praksis. Formålet med dette fokuserede spørgsmål er, at beskrive retningslinjer, som den praktiserende læge kan anvende i udredningen og karakteriseringen af patienter, der har generaliserede smerter i bevægeapparatet.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anse patienten med generaliserede smerter i bevægeapparatet for at være diagnostisk afklaret, når relevante differentialdiagnoser er udelukket. Patienten kan fuldt afklares på baggrund af anamnese, symptombillede, varighed og objektiv undersøgelse. Betegnelsen generaliserede smerter i bevægeapparatet anses som en tilstand, der kan have mange forskellige diagnosebetegnelser.

Det er god praksis at udrede patientens samlede funktionsevne ud fra en bio-psyko-social begrebsramme.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Tilstanden 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' er klinisk og kan ofte erkendes endeligt i almen praksis. Når den praktiserende læge møder en patient med generaliserede smerter i bevægeapparatet, kan følgende retningslinjer anvendes til at foretage en helhedsvurdering, herunder karakterisere smertetilstanden og stille en klinisk diagnose, som bør stilles uden forsinkelse, når relevante differentialdiagnoser er udelukket:

1. Anamnese:

- a. Symptomanamnese (smerter, ledsagesymptomer, varighed).
- b. Uddyb signaler om emotionelle problemer.
- c. Spørg til angst- og depressionssymptomer, udmattelse, søvnforstyrrelser, koncentrations- og hukommelsesproblemer.
- d. Afdæk belastninger, stress og ydre faktorer (sociale, arbejdsmæssige og familiære).
- e. Spørg til funktionsevne i relation til krop, aktivitet og deltagelse (fysisk, socialt og rolle)¹.
- i. Evnen til at opretholde daglige rutiner, familierelationer, husarbejde, fritidsaktivitet og hvordan symptomerne indvirker herpå.
- ii. Balance mellem ressourcer og belastninger, arbejde eller uddannelse og øvrige sociale forhold, og hvordan symptomerne indvirker herpå.
- iii. Omgivelser, f.eks. familiesituation, herunder familien og venners tilgang og holdninger til smertetilstanden, holdninger på arbejdspladsen, etc.
- f. Afdæk patientens sygdomsforståelse.
- g. Afdæk patientens forventninger til behandling og udredning.
- h. Objektiv undersøgelse, inkl. neurologisk undersøgelse og vurdering af trykømhed (tender points)
- i. Afklaring af somatiske og psykiatriske differentialdiagnoser og eventuelle komorbide tilstande, herunder biokemisk screening.

2. Paraklinik:

Den biokemiske screening skal inkludere undersøgelse af hæmoglobin, leukocytter og differentialtælling, thrombocytter, CRP, SR, kreatinin, albumin/kreatinin-ratio, albumin, elektrolytter, ALAT, serum kalcium, kreatininkinase (CK), TSH og D-vitamin. Yderligere diagnostiske undersøgelser, herunder billeddiagnostisk undersøgelse, skal kun gennemføres på klar lægelig indikation. Hvis der efter gennemførelse af dette undersøgelsesprogram i almen praksis fortsat er tvivl om, hvorvidt der ligger andre sygdomme til grund for de generaliserede smerter i bevægeapparatet, bør patienten henvises til relevant anden speciallæge. I tilfælde hvor yderligere undersøgelser eller vurderinger iværksættes, er det vigtigt at formidle forløb og forventede resultater til patienten, idet en række af såkaldt negative fund ikke nødvendigvis virker beroligende for patienten. Ved opståen af nye symptomer eller anden ændring af tilstanden bør lægen overveje, om det giver anledning til yderligere udredning.

Det er vigtigt at huske, at 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' kan sameksistere med andre somatiske og psykiske sygdomme, samt andre smertetilstande. Når den praktiserende læge vurderer, at patientens generaliserede smerter i bevægeapparatet ikke kan forklares bedre af andre somatiske sygdomme, skal lægen tydeligt kommunikere dette til patienten. Lægen skal forklare de negative fund (hvad patienten ikke fejler) og samtidig anerkende at symptomerne er reelle. Det skal endvidere forklares, hvorfor der ikke er indikation for yderligere somatisk udredning. Patienten skal endvidere informeres om generaliserede smerter i bevægeapparatet, behandlingsmuligheder og prognose. Ved behov for specialiseret udredning af funktionsevne kan der henvises til relevant fagperson.

1. Begrebet funktionsevne anvendes i henhold til WHO's Internationale Klassifikation af Funktionsevne, Funktionsevnenedsættelse og Helbredstilstand, herefter kaldet ICF-klassifikationen. ICF-klassifikationen er baseret på WHO's bio-psyko-sociale begrebsmodel og har til formål at give en samlet begrebsramme og en systematisk terminologi om funktionsevne, som er relateret til helbred. Funktionsevnen omfatter tre komponenter: Kroppens funktioner og anatomi, aktiviteter samt deltagelse. Komponenterne påvirker hinanden gensidigt, ligesom den samlede funktionsevne påvirkes af omgivelsesfaktorer, personlige faktorer og helbredsmæssige forhold.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Arbejdsgruppen finder det relevant, at der stilles en diagnose for tilstanden hurtigst muligt, således at patienten kan blive tilbudt

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

relevant intervention. Det kan være u hensigtsmæssigt for patienten at være diagnostisk uafklaret i lang tid, idet det kan øge sandsynligheden for en u hensigtsmæssig smertehåndtering og kronificering med progredierende funktionsevnetab, herunder marginalisering i forhold til arbejdsmarkedet.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger ikke direkte evidens, hvorfor anbefalingen er baseret på konsensus.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens forventning, at et flertal af patienter gerne vil have stillet en diagnose, som forklarer deres symptomer. Det vurderes også at være af betydning for patienten at tilstandens eksistens og symptomer tydeligt anerkendes.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

En relevant diagnose for 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' bør stilles uden unødigt tøven, når relevante differentialdiagnoser er udelukket.

Rationale

Det er vægtet højt at lave en anbefaling, der i mange tilfælde gør det muligt for den praktiserende læge at stille diagnosen på baggrund af kliniske fund, suppleret med en relevant og afklarende karakterisering af patienten. Endvidere har arbejdsgruppen lagt vægt på at udredningen sker i en multifaktoriel og bio-psyko-social forståelsesramme.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Hvilke retningslinjer foreslås ved udredning af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet?
Intervention:
Sammenligning:

Sammenfatning

Der findes ikke evidens, der direkte beskriver det "sande" udredningsprogram for patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Til at understøtte en konsensus i arbejdsgruppen blev anvendt et systematisk review [15], som opsummerer tre nyere kliniske retningslinjer [11][13][16] vedrørende fibromyalgi. Der er ikke identificeret kliniske retningslinjer, der beskriver udredning ved generaliserede smerter i bevægeapparatet (CWP).

I et systematisk review [15] opsummeres elementer relateret til udredning og behandling af fibromyalgi fra tre nyere kliniske retningslinjer. Retningslinjerne er fra henholdsvis Canada [16], Tyskland [13] og Israel [16].

Disse tre retningslinjer omhandler alle fibromyalgi og beskriver, hvordan den praktiserende læge kan stille den kliniske diagnose. Alle tre retningslinjer foreslår anvendelse af de diagnostiske kriterier for fibromyalgi fra 2010, som har fokus på smerteudbredelse og ledsagesymptomer, se afsnittet "Baggrund" i venstre marv. Det er arbejdsgruppens vurdering, at patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet som beskrevet i afgrænsning af patientgruppen afsnit 1.2, også er omfattet af disse retningslinjer. Fibromyalgi er den bedst beskrevne gruppe af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Forskningen tyder på en tilgrundliggende abnorm smerteprocessering og anden neurobiologisk funktionsforstyrrelse. Retningslinjerne fra Canada og Tyskland er AGREE-vurderede og opnåede en god vurdering. Retningslinjen fra Israel er på hebraisk, og arbejdsgruppen havde derfor ikke mulighed for at AGREE-vurdere denne.

I den canadiske retningslinje beskrives, at generaliserede smerter i bevægeapparatet er en klinisk tilstand præget af smerter og

andre symptomer. Årsagen til symptomerne er ukendt, og dette har betydet, at diagnosen har været forbundet med skepsis. I den tyske guideline klassificeres generaliserede smerter i bevægeapparatet som et funktionelt somatisk syndrom, defineret ved en række symptomer og udelukkelse af øvrige somatiske sygdomme, som endokrinologiske (f.eks. stofskiftesygdomme) eller inflammatoriske sygdomme, der ellers kunne forklare symptombilledet.

I den israelske guideline klassificeres fibromyalgi som et centralt hypersensibiliseringssyndrom eller hypersensitivitetssyndrom. Fælles for retningslinjerne er, at de understreger at behandleren skal have en anerkendende tilgang til patientens symptomer og, når diagnosen er stillet, skal denne formuleres klart til patienten sammen med information om sygdommen, prognose og behandlingsmuligheder.

Fælles for foreslået udredning i de tre retningslinjer, der omhandler diagnostik af fibromyalgi, er en tilgang, hvor denne diagnose stilles på baggrund af en anamnese med generaliserede smerter i bevægeapparatet ledsaget af varierende grader af udmattelse, søvnforstyrrelser, koncentrations- og hukommelsesproblemer og affektive symptomer. Desuden et fravær af andre somatiske sygdomme, der forklarer symptomerne, dog med en anerkendelse af, at generaliserede smerter i bevægeapparatet kan være til stede samtidig med andre somatiske eller psykiske sygdomme.

Det anbefales at screene for psykisk sygdom, idet der er en høj komorbiditet med psykiske lidelser. Der foreslås en somatisk udredning i form af objektiv undersøgelse suppleret med biokemisk screening, og at yderligere diagnostiske undersøgelser kun skal gennemføres, hvis de er lægeligt indicerede. Der bør undersøges for generaliseret trykømhed, men ikke nødvendigvis i form af tender points. Aktuelt findes der ingen specifikke diagnostiske tests eller biomarkører, der er egnede til diagnosticering af generaliserede smerter i bevægeapparatet. Formålet med den komplette objektive undersøgelse og biokemiske screening er, at udelukke at alternative diagnoser kan forklare symptomerne.

Arbejdsgruppen har med udgangspunkt i den tilgang til generaliserede smerter, der har været anvendt i de tre retningslinjer udarbejdet en anbefaling vedrørende udredning af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Der er yderligere fundet inspiration til beskrivelsen af den nødvendige uddybning af anamnesen i en dansk lærebog om funktionelle lidelser [14].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcome				Vi fandt ingen studier, der kunne besvare det aktuelle spørgsmål

4 - Superviseret fysisk træning varetaget af sundhedsprofessionel. 2015

Fokuseret spørgsmål 2:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes superviseret fysisk træning, som varetages af en sundhedsprofessionel?

Baggrund for valg af spørgsmål

Fysisk træning har ikke kun til formål at reducere smerter, men også at forebygge inaktivitet, livsstilssygdomme og øge funktionsevnen i hverdagen. Det anbefales, at patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet er aktive og kontinuerligt udfører fysisk træning i form af f.eks. styrketræning og udholdenhedstræning (18-20).

Det er ikke unormalt at patienter, der starter på træning, oplever forværring af deres kendte smerter og/eller 'nye' smerter. Det er derfor vigtigt at træning initialt tilpasses individuelt, og at intensiteten løbende justeres op eller ned i forhold til effekt, formåen og motivation (titreres). God klinisk praksis foreskriver, at patienten gerne må have smerter/gener før/under/efter træning, men at træningen i sig selv ikke bør forværre disse smerter/gener. Da det kan være svært at dosere øvelser i begyndelsen af et træningsforløb, var det arbejdsgruppens hypotese, at superviseret træning ville være mere effektivt end ikke-superviseret træning. Med superviseret træning menes træning under vejledning og supervision af en fagperson med relevant viden om smerter (f.eks. fysioterapeut). For at fremme udøvelsen af fysisk træning instrueres patientgruppen ofte i hjemmetræningsøvelser. Dog viser studier, at patienter ofte ikke adhærer til disse udleverede hjemmeøvelsesprogrammer [20]. Derfor kan supervision, motiverende samtale mv. måske være et nødvendigt supplement til valg af øvelser og dosering. Superviseret træning behøver ikke være en langvarig eller vedvarende proces, men kan doseres i korte forløb på f.eks. 6-12 uger med det formål at hjælpe patienten til selv at fastholde en aktiv hverdag.

Der synes ikke at foreligge retningslinjer for, hvorvidt fysisk træning bør være superviseret, og om den skal foregå individuelt eller i grupper. Arbejdsgruppen ønsker med dette fokuserede spørgsmål, at belyse om fysisk træning er mere effektiv, hvis træningen er superviseret af en sundhedsprofessionel sammenlignet med en kontrolgruppe, der efter instruktion af en sundhedsprofessionel laver hjemmeøvelser. Der er både søgt efter studier der har afprøvet individualiseret og gruppebaseret superviseret træning.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde superviseret træning til udvalgte patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, hvis formålet er at øge funktionsevne.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Vurderingen af om patienten bør tilbydes interventionen, bør baseres på en individuel helhedsvurdering, som inddrager ikke blot de fysiske, men også de psykologiske, emotionelle og sociale aspekter af smertetilstanden. Anbefalingen om at supervisere den fysiske træning vedrører patienter, hvor det i særlig grad er hensigten at forbedre deres funktionsevne.

Alle mennesker, også patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, bør være fysisk aktive. Anbefalingen handler således om, hvorvidt fysisk træning bør være superviseret og varetaget af en sundhedsprofessionel.

Generelle anbefalinger for fysisk aktivitet for patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet fremgår af Sundhedsstyrelsens håndbog om fysisk aktivitet som forebyggelse og behandling(18).

Patientens erfaringer med selvstændigt at varetage fysisk træning bør afklares. Patienter, der ikke tidligere har trænet, kan finde det svært at træne selvstændigt og kontinuerligt. Til disse patienter kan det være relevant at tilbyde et superviseret og individualiseret træningsforløb. Patienter, der derimod er vant til at træne selvstændigt og er motiveret for at fortsætte dette, vil sandsynligvis ikke profitere yderligere af et superviseret træningsforløb.

Det er vigtigt, at patienten er interesseret i den træningsform, der tilbydes, af hensyn til motivation og fastholdelse. Fysisk træning kan for mange mennesker i sig selv være svært at inkludere i hverdagen, og for patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet kan fysisk træning forårsage forværring af smerter, hvorfor nogle patienter kan opleve træning som direkte skadeligt. Patienten bør derfor forklares, at der gerne må være smerter/gener før/under/efter træning, men at træningen i sig selv ikke bør forværre patientens sædvanlige smerter/gener. Samtalen med patienten bør i første omgang rette sig mod at undgå inaktivitet, dernæst mod forslag om træningsformer.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Superviseret såvel som usuperviseret træning anses som gavnligt for patientgruppen. Der ses en forbedret funktionsevne, når træningen er superviseret. Der kan være bivirkninger ved udholdenhedstræning i form af forværring af f.eks. smerter [21].

Kvaliteten af evidensen

Lav

Den samlede kvalitet af evidensen er lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering, at denne anbefaling er præferencefølsom, idet det forventes, at en del patienter vil have erfaring med selv at træne og ønsker at fortsætte med dette. Det forventes at patienter som er nervøse for hvad træning kan gøre ved dem, eller som er uvant med fysisk træning i højere grad vil tage imod tilbuddet.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Den nydiagnosticerede patient har måske ikke overskud til at tage imod et tilbud om et superviseret træningsforløb, umiddelbart efter diagnosen er stillet, hvorfor tilbuddet bør gentages på et senere tidspunkt

Rationale

Træning til **alle** patienter med smerter anses generelt for god praksis og anbefales. Arbejdsgruppen ønsker at fremhæve, at der er givet en anbefaling af superviseret træning frem for selvtræning, særligt hvis fokus er at forbedre funktionsevne. Anbefalingen er svag pga. den lave kvalitet af evidensen, samtidig med at superviseret træning synes at være præferencefølsomt.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Superviseret træning ved seneste opfølgning
Sammenligning: Kontrolgruppen er instrueret men har ikke modtaget et superviseret træningsforløb

Sammenfatning

I alt blev 4 randomiserede studier [19][22][23][24] fundet relevante til at indgå i evidensgrundlaget til besvarelse af dette spørgsmål. Søgningen resulterede i 3 studier [19][22][24] omhandlende patienter med fibromyalgi, mens 1. studie omhandlede patienter med lænderygsmerter [23].

Superviseret træning forbedrer funktionsevne, sammenlignet med en kontrol gruppe der ikke superviseres. Der sås ikke signifikante effekter på livskvalitet, smerter og arbejdsfastholdelse. Dropout var ca. dobbelt så højt i interventionsgruppen (20 %) som i kontrolgruppen (10 %). Ingen studier rapporterede træthed som effektmål.

De 3 studier, der samlet bidrager til effekten på funktionsevne, var alle gruppebaserede. I studiet af Gowans (23) modtog deltagerne 3 x 30 min. ugentlig superviseret træning i hospitalsregi over en periode på 23 uger. Træningen bestod af udspænding og aerob træning. For at fremme compliance foregik de første 6 uger af træningsprogrammet i varmvandsbassin, mens de resterende uger foregik på land. Derudover lærte patienterne at monitorere deres puls og tilpasse træningen til eget niveau. I studiet af Hartvigsen [23] blev effekten af et superviseret 8 ugers stavgangsforløb afprøvet. Det sidste studie, der vidste effekt på funktionsevne, var Ramsey [24], hvori der indgik et 12 ugers superviseret træningsforløb, med fokus på kardiovaskulær træning, inkl. udspænding og afslapningsøvelser.

Der blev ikke rapporteret om skadevirkninger i nogen af de beskrevne studier, men i et systematisk review [21] beskrives at de

hyppigst rapporterede bivirkninger til træning er forværring af fibromyalgi symptomer, især smerte, stivhed og træthed.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Kontrolgruppen uden Superviseret træning et superviseret ved seneste træningsforløb opfølgning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Arbejds- fastholdelse (Return to work)	Odds ratio 0.41 (CI 95% 0.13 - 1.92) Baseret på data fra 36 patienter i 1 studier. ¹	Forskel: 400 færre	Meget lav Risiko for bias, upræcist effekttestimat, manglende overførbarehed ²	
Frafald (dropout)	Odds ratio 2.61 (CI 95% 0.71 - 9.62) Baseret på data fra 431 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel: 211 færre (CI 95% 68 mere - 497 mere)	Lav Risiko for bias, upræcist effekttestimat ⁴	
Funktionsevne (function) (mean)⁵	Målt med: SMD Baseret på data fra: 206 patienter i 3 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.41 færre (CI 95% 0.68 færre - 0.13 færre)	Moderat Risiko for bias ⁷	
Funktionsevne (function) (mean change)⁸	Målt med: (SMD) Baseret på data fra: 216 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.3 færre (CI 95% 0.85 færre - 0.25 færre)	Lav Risiko for bias, upræcist effekttestimat. ¹⁰	
Smerte(pain) (mean)¹¹	Målt med: SMD Baseret på data fra: 206 patienter i 3 studier. ¹² (Randomiserede studier)	Forskel: 0.19 færre (CI 95% 0.7 færre - 0.33 færre)	Meget lav Risiko for bias, upræcist effekttestimat, inkonsistente resultater ¹³	
Smerte (pain) (mean change)¹⁴	Målt med: SMD (mean change) Baseret på data fra: 216	Forskel: MD 0 færre (CI 95% 0.5 færre - 0.5 mere)	The mean change in pain intervention was 0	

patienter i 1 studier.¹⁵

higher

1. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [19],
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomisation and blinding, as well as loss to followup and possible selective reporting ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Problems with randomisation and blinding, as well as loss to followup and possible selective reporting ; **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Low back pain population ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Wide 95% CI Only 1 study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [19], [23], [24], [22],
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Risiko for bias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Risiko for bias ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. The mean function in the intervention groups was 0.41 standard deviations
6. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [23], [22], [24],
7. **Risiko for bias: Alvorlig** . Unclear randomisation, no blinding, loss to follow up, possible selective reporting ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
8. mean change
9. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [19],
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Unclear allocation concealment, no blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
11. The mean pain the intervention groups was 0.19 standard deviations lower
12. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [22], [23], [24],
13. **Risiko for bias: Alvorlig** . Unclear randomisation, no blinding, loss to follow up, possible selective reporting ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . I2 >50% ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
14. mean change
15. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [19],

Referencer

[19] Ang DC, Kaleth AS, Bigatti S, Mazzuca SA, Jensen MP, Hilligoss J, Slaven J, Saha C : Research to Encourage Exercise for Fibromyalgia (REEF): Use of Motivational Interviewing, Outcomes From a Randomized-controlled Trial. Clinical Journal of Pain 2013;29(4):296-304 [Journal](#)

[22] Gowans SE, deHueck A., Voss S., Silaj A., Abbey SE, Reynolds WJ : Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 2001;45(6):519-529

[23] Hartvigsen J., Morso L., Bendix T., Manniche C. : Supervised and non-supervised Nordic walking in the treatment of chronic low back pain: a single blind randomized clinical trial.. BMC Musculoskeletal Disorders 2010;11 30 [Journal](#)

[24] Ramsay C., Moreland J., Ho M., Joyce S., Walker S., Pullar T. : An observer-blinded comparison of supervised and unsupervised aerobic exercise regimens in fibromyalgia. Rheumatology (Oxford, England) 2000;39(5):501-505

5 - Kognitiv adfærdsterapi. 2018

Fokuseret spørgsmål 3:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes kognitiv adfærdsterapi?

Baggrund for valg af spørgsmål

Kognitiv adfærdsterapi inkluderer en række psykologiske interventioner ofte anvendt i praksis. Grundlæggende er disse interventioner udviklet med det formål at ændre de psykologiske processer, der understøtter eller bidrager betydeligt til patientens smertetilstand, bekymring og nedsatte funktionsevne [48]. Kognitiv adfærdsterapi anvendes ofte i en bred forstand, men i denne retningslinje afgrænses det til at omfatte "Cognitive Behavioral Therapy" (CBT) og "Acceptance and Commitment Therapy" (ACT).

CBT repræsenterer en række interventioner, der har til formål at reducere smerte, bekymring samt at øge social og fysisk funktion. CBT er baseret på antagelsen om, at kronisk smerte, og andre symptomer relateret til sygdommen, er påvirkelig af følelser, kognition (intellektuel tankevirksomhed, ræsonnering og hukommelse), og adfærd. Det antages at smerte har en stor betydning for adfærd, og fokus i interventionen er at identificere smertelindrende adfærd [32].

ACT er en videreudvikling af CBT, hvor accept og mindfulness anvendes som terapeutiske strategier. Formålet med ACT er at øge funktionsevnen ved at øge psykologisk fleksibilitet. Psykologisk fleksibilitet defineres som evnen til at bemærke og acceptere forstyrrende tanker, følelser og kropslige fornemmelser, uden at handle på dem. Patienten skal i stedet lære at handle i overensstemmelse med personlige værdier [47]. Arbejdsgruppen ønskede med dette fokuserede spørgsmål at afdække effekten af kognitiv adfærdsterapi i form af CBT og ACT på patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, og derudover at afdække om en af terapiformerne var at foretrække frem for den anden.

Stærk anbefaling

Tilbyd kognitiv adfærdsterapi til patienter med komplekse problemstillinger som følge af generaliserede smerter i bevægeapparatet

Anbefalingen er opdateret og ændret i 2018

Vurderingen, af om patienten bør tilbydes interventionen, bør baseres på en individuel helhedsvurdering, som inddrager ikke blot de fysiske, men også de psykiske, emotionelle og sociale aspekter af smertetilstanden.

Det fokuserede spørgsmål omhandlede kognitiv adfærdsterapi (ACT og CBT), men andre terapiformer kan givetvis også anvendes. Der er ikke konsensus om hvilken terapiform som er bedst. Evidensen peger på moderat effekt af CBT og ACT i patientgruppen, og arbejdsgruppen finder det derfor væsentligt, at der gives et tilbud til motiverede patienter der er i stand til at yde en egen indsats i gennem behandlingsforløbet. Det vil ikke være alle patienter med kroniske generaliserede smerter som ønsker eller vil have gavn af psykologisk behandling. Arbejdsgruppen mener derfor, at tilbuddet især skal rettes mod patienter med mere komplekse problemstillinger. Sygdomsbilledet hos denne undergruppe er typisk mangefacetteret, og kan fx inkludere mangeårige smerter, mental og/eller fysisk udtrætning, nedsat evne til at klare almindelige hverdagsopgaver, problemer med at fastholde tilknytning til arbejdsmarkedet og tab af fritidsaktiviteter. Patienten kan endvidere have oplevet fysiske traumer, dysfunktionelle sociale relationer eller andre stressfulde livshændelser [13].

Behandlingsindsatsten skal præsenteres for patienterne således at de er indforstået med baggrunden for at give den og informeret om de gavnlige effekter af indsatsen. Kognitiv adfærdsterapi bør gives af sundhedsprofessionelle der som følge af specifik længerevarende efteruddannelse har en grundlæggende faglighed indenfor det psykologiske felt som helhed og smertetilstande mere specifikt. Den sundhedsprofessionelle skal have indgående forståelse for, og kendskab til de mekanismer som kan være på spil hos den smerteramte, og skal være tilstrækkeligt uddannet indenfor de relevante terapeutiske retninger.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kognitiv adfærdsterapi viser klinisk relevante effekter på funktionsevne, smerte og livskvalitet ved 3-6 måneders follow-up. Det er ikke muligt at fremhæve enten CBT eller ACT frem for den anden. Der er ikke rapporteret skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

På baggrund af det nye studier, er den samlede kvalitet af evidensen ved opdateringen moderat. Dette er en ændring fra den oprindelige NKR, hvor kvaliteten var lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det vurderes at en andel af patienterne vil være interesseret i kognitiv terapi, men andre vil fravælge denne intervention.

Rationale

Der er givet en stærk anbefaling for at tilbyde kognitiv terapi til patienter med komplekse problemstillinger som følge af generaliserede smerter i bevægeapparatet, idet der ses god klinisk effekt samt ingen skadevirkninger. Evidensgrundlaget er styrket fra lav til moderat kvalitet, hvilket er grunden til at anbefalingen ændres fra en svag til en stærk anbefaling.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Kognitiv adfærdsterapi
Sammenligning: Standard behandling/venteliste

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget består samlet af 2 systematiske oversigtsartikler [48][32], hvorfra der blev anvendt 10 randomiserede forsøg [30][31][33][34][36][37][41][42][44][45][46]. Disse blev suppleret med 7 randomiserede forsøg, hvoraf 3 blev fundet i forbindelse med søgningen i 2014 [38][39][47], mens de resterende 4 studier blev fundet i forbindelse med opdateringen i 2017 [43][50][51][52].

Gennemgang af evidensen

Ved opdateringen af dette fokuserede spørgsmål er tidsrammen for alle effektmål blevet præciseret. For mere information, se bilag: fokuserede spørgsmål.

Populationerne i de inkluderede studier består af patienter med kroniske generaliserede smertetilstande og patienter som opfylder ACR kriterierne for fibromyalgi [99]. I et af de systematiske review [48], som blev fundet i 2014, er der inkluderet en bredere patient population, end den der er fokus for herværende retningslinje, hvorfor der her er udvalgt studier, hvor de inkluderede patienter havde generaliserede smerter [38][39][40][41][42][43][44][47][49]. Interventionerne bestod af CBT og ACT. På baggrund af det ene studie [46], der sammenholder CBT med ACT, er det ikke muligt at anbefale den ene form for kognitiv adfærdsterapi frem for den anden, og de to interventioner er derfor lagt sammen i den opdaterede metaanalyse. CBT og ACT er, i de studier der indgår i evidensgrundlaget, overvejende givet til patienter i grupper af 4-8 patienter. De sundhedsprofessionelle der har leveret interventionen har været psykologer, læger og trænedede terapeuter.

Der blev fundet klinisk relevant effekt på de kritiske effektmål funktionsevne og smerter ved endt behandling samt livskvalitet ved 3 til 6 måneders opfølgning, til fordel for kognitiv terapi sammenlignet med standardbehandling. Kvaliteten af de kritiske effektmål er samlet set moderat, hvilket primært skyldes problemer med blinding.

Der sås tilsvarende effekt på de vigtige effektmål: funktionsevne ved længste opfølgning, livskvalitet ved endt behandling og længste opfølgning, og smerter ved længste opfølgning. Der sås ingen effekt på arbejdsfastholdelse. Der var ikke betydelig forskel i frafald. Der var ingen studier der rapporterede på skadevirkninger eller på livskvalitet ved længste opfølgning.

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [48][32], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Standard behandling/ venteliste	Kognitiv adfærdsterapi		
Frafald (Drop out all cause) Ved behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.11 (CI 95% 0.84 - 1.46) Baseret på data fra 1,163 patienter i 17 studier. ¹ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskæl: 13 mere per 1.000 (CI 95% 19 færre - 55 mere)	133 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Kognitiv terapi påvirker sandsynligvis ikke frafald i betydelig grad
Tilbage til arbejde (Return to work) Længste opfølgning >= 6 mdr (longest follow-up, >= 6 months) 6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.82 - 1.17) Baseret på data fra 469 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	535 per 1.000 Forskæl: 11 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre - 91 mere)	524 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁴	Kognitiv terapi påvirker muligvis ikke arbejdsfastholdelse i betydelig grad
Skadevirkninger (adverse events) Ved behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde skadevirkninger
Smerte (Pain) Ved behandlingsafslutning (End of treatment) 9 Kritisk	Målt med: SMD baseret på VAS, NPRS, MPQ, MPI, PVAS, BPI Lavere bedre Baseret på data fra: 1,012 patienter i 16 studier. ⁵	Forskæl: SMD 0.32 lavere (CI 95% 0.51 lavere - 0.13 lavere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁶	Kognitiv terapi medfører sandsynligvis nogen forbedring af smerte ved endt behandling

<p>(Randomiserede studier)</p> <p>Smerte (Pain) Opfølgning 3-6 mdr efter endt behandling (Follow-up 3-6 months after end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: SMD baseret på FIQ pain, VAS BPI, MPQ Lavere bedre Baseret på data fra: 793 patienter i 12 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.3 lavere (CI 95% 0.56 lavere - 0.04 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias⁸</p>	<p>Kognitiv terapi medfører sandsynligvis nogen forbedring af smerte ved 3-6 måneders opfølgning</p>				
<p>Smerte (Pain) Opfølgning 9-12 mdr efter behandlingsafslutning (Follow-up 9-12 months after end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: SMD baseret på VAS, MPQ Lavere bedre Baseret på data fra: 422 patienter i 4 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.21 lavere (CI 95% 0.43 lavere - 0.01 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁰</p>	<p>Kognitiv terapi medfører sandsynligvis nogen forbedring af smerte ved 9-12 måneders opfølgning</p>			
<p>Funktion (Function) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: SMD baseret på MPI og fysisk funktionsskalaer i FIQ Lavere bedre Baseret på data fra: 720 patienter i 11 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>			<p>Forskel: SMD 0.42 lavere (CI 95% 0.63 lavere - 0.2 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹²</p>	<p>Kognitiv terapi medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af funktion ved endt behandling</p>		
<p>Funktion (Function) Opfølgning 3-6 mdr efter endt behandling (follow-up 3-6 months after end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: SMD baseret på IRGL, FIQ physical function, pain disability, ÖMPQ Lavere bedre Baseret på data fra: 493 patienter i 6 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>				<p>Forskel: SMD 0.5 lavere (CI 95% 0.78 lavere - 0.22 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁴</p>	<p>Kognitiv terapi medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af funktion ved 3-6 måneders opfølgning</p>	
<p>Funktion (Function) Opfølgning >6 mdr efter behandlingsafslutning (Follow-up >6 months after end of treatment)</p>	<p>Målt med: SMD baseret på ÖMPQ, SF-36 physical function Lavere bedre Baseret på data fra: 166 patienter i 2 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>					<p>Forskel: SMD 0.51 lavere (CI 95% 0.82 lavere - 0.2 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁶</p>	<p>Kognitiv terapi medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af funktion ved >6 måneders opfølgning</p>

6 Vigtig				
<p>Livskvalitet (Quality of life) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Målt med: FIQ total Lavere bedre Baseret på data fra: 526 patienter i 8 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 6.38 lavere (CI 95% 13.42 lavere - 0.65 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁸</p>	<p>Effekten af kognitiv terapi på livskvalitet er usikker ved endt behandling</p>
6 Vigtig				
<p>Livskvalitet (Quality of life) Opfølgning 3-6 mdr efter end behandling (Follow-up 3-6 months after end of treatment)</p>	<p>Målt med: FIQ total Lavere bedre Baseret på data fra: 444 patienter i 6 studier.¹⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 8.69 lavere (CI 95% 15.93 lavere - 1.45 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias²⁰</p>	<p>Kognitiv terapi medfører sandsynligvis nogen forbedring af livskvalitet ved 3-6 måneders opfølgning</p>
9 Kritisk				
<p>Livskvalitet (Quality of life) Længste opfølgning >6 mdr (follow-up >6 months)</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet ved længste opfølgning (>6 måneder)</p>
6 Vigtig				

- Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Karlsson 2015, Lami 2017, Lazaridou 2017, Luciano 2014, Thorsell 2011, Vallejo 2015, Van Koulil 2010, Vlayen 1996, Castel 2012, Alda 2011, Ang 2010, Castel 2009, Edinger 2005, Falcao 2008, Jensen 2012, Wicksell 2013, Woolfolk 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [36], [49], [38], [47],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome ;
- Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Haldorsen 1998. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ;
- Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Edinger 2005, Falcao 2008, Ang 2010, Castel 2009, Castel 2012, Alda 2011, Wicksell 2013, Woolfolk 2012, Van Koulil 2010, Vlayen 1996, Luciano 2014, Thorsell 2011, Lami 2017, Lazaridou 2017, Jensen 2012, Karlsson 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ;
- Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Falcao 2008, Lami 2017, Ang 2010, Castel 2012, Edinger 2005, Alda 2011, Vlayen 1996, Wicksell 2013, Thorsell 2011, Van Koulil 2010, Lazaridou 2017, Luciano 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ;

9. Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Vlayen 1996, Woolfolk 2012, Haldorsen 1998, Thorsell 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding ;
11. Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Falcao 2008, Karlsson 2015, Ang 2010, Castel 2009, Castel 2012, Alda 2011, Woolfolk 2012, Van Kouilil 2010, Wicksell 2013, Thorsell 2011, Vallejo 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ;
13. Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Falcao 2008, Thorsell 2011, Castel 2012, Wicksell 2013, Alda 2011, Van Kouilil 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding ;
15. Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Woolfolk 2012, Thorsell 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
16. **Risiko for bias: Alvorlig** . Selektiv rapportering af outcome ;
17. Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Castel 2009, Castel 2012, Alda 2011, Wicksell 2013, Luciano 2014, Vallejo 2015, Falcao 2008, Lami 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
18. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenicitet er høj ;
19. Systematisk oversigtsartikel [29] med inkluderede studier: Wicksell 2013, Lami 2017, Luciano 2014, Castel 2012, Falcao 2008, Alda 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
20. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens ;

Referencer

[29] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 3: CBT - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

[36] Falcão DM, Sales L., Leite JR, 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):133-140

[38] Jensen KB, Kosek E., Wicksell R., Kemani M., Olsson G., Merle JV, Kadetoff D., Ingvar M. : Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. Pain 2012;153(7):1495-1503 [Journal](#)

[47] Wicksell RK, Kemani M., Jensen K., Kosek E., Kadetoff D., Sorjonen K., Ingvar M., Olsson GL : Acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A randomized controlled trial. European Journal of Pain Apr 2013;17(4):599-611 [Journal](#)

6 - Indsatser der retter sig mod aktivitet og deltagelse i hverdagslivet. 2015

Fokuseret spørgsmål 4:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes indsatser, hvori der anvendes strategier, der retter sig mod aktivitet og deltagelse i hverdagslivet?

Baggrund for valg af spørgsmål

Flere studier dokumenterer funktionsevnededsættelse hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, herunder fibromyalgi. Der synes at eksistere et kontinuum, hvor patienter, der opfylder kriterierne for fibromyalgi, udviser betydeligt større funktionsevnededsættelse end patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet mere generelt [1]. Funktionsevnededsættelserne kan påvirke hverdagslivet og evnen til at udføre hverdagsopgaver [1][59][61][54][58]. Opgaver som personlig hygiejne, påklædning, madlavning, rengøring, indkøb og tøjvask kan derfor være forbundet med anstrengelse og øget tidsforbrug [48]. Observationsbaserede målinger af funktionsevnen blandt kvinder med generaliserede smerter og fibromyalgi (rekrutteret fra specialafdeling) viser, at sygdommen kan have større negativ indflydelse på funktionsevnen, end sygdomme som apopleksi, leddegigt og hjertesvigt [48].

På baggrund af ovenstående ønskede arbejdsgruppen at afdække evidensen omkring studier, der undersøger effekten af indsatser, der retter sig direkte mod aktivitet og deltagelse i hverdagslivet hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at tilbyde interventioner, hvori der anvendes strategier, der fremmer aktivitet og deltagelse i hverdagslivet til udvalgte patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Denne form for indsatser er karakteriseret ved at være rettet direkte mod at løse problemstillinger relateret til udførelse af og involvering i hverdagsaktiviteter. Beslutningen om hvorvidt patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør tilbydes denne form for indsatser, bør baseres på en individuel helhedsvurdering af smertetilstanden, hvilket inkluderer udredning af patientens funktionsevne i relation til såvel kropsfunktion som aktivitet og deltagelse.

Udredningen og afklaring af funktionsevnen bør tage afsæt dels i patientens oplysninger, dels i reel observation. I denne afklaring kan det derudover være relevant at drøfte arbejdssituation samt familieliv, herunder ressourcer og udfordringer for aktivitet og deltagelse.

Indsatser kan i denne sammenhæng tænkes givet i forskelligt regi, f.eks. kommunal ergoterapi og/eller ambulante hospitalsregi, og kan med fordel tilbydes tæt på patientens hjem.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Funktionsevne, livskvalitet og smerte kan eventuelt bedres ved hjælp af indsatser, der anvender aktivitet som middel til at fremme funktionsevne relateret til aktivitet og deltagelse i hverdagslivet hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Arbejdsgruppen er ikke bekendt med, at disse typer af indsatser skulle være forbundet med skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger ikke direkte evidens, hvorfor anbefalingen er baseret på konsensus.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering at denne type af interventioner vil være præferencefølsom. Det vurderes overvejende, at patienter

vil ønske denne type indsats. Dog vil patienter med mange ressourcer måske ikke finde det relevant, og patienter med få ressourcer vil måske finde indsatsen for krævende.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at der endnu ikke findes mange dedikerede tilbud af denne karakter til rådighed for patienterne. Indsatsen kan dog også bestå i mere lavpraktiske tiltag, som f.eks. at den praktiserende læge er opmærksom på problemet og opfordrer patienten til at være aktiv.

Rationale

Eftersom denne patientgruppe har funktionsevnedækkelse, der påvirker hverdagslivet, synes det relevant at give en god praksis anbefaling for at tilbyde indsats, der målrettet anvender strategier til fremme af aktivitet og deltagelse i hverdagslivet til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Genoprettende eller kompenserende intervention, hvori der fokuseres på aktivitet og deltagelse i hverdagen.
Sammenligning: Standard behandling

Sammenfatning

Litteratur

Der er i litteratursøgningen ikke identificeret studier, der undersøger effekten af interventioner, der anvender aktivitet i interventionen, og som er rettet mod at fremme aktivitet og deltagelse i hverdagslivet hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Gennemgang af evidens

Et randomiseret kontrolleret studie [55], foretaget på raske ældre mennesker, konkluderede, at et forebyggende ergoterapeutisk forløb havde positiv effekt på funktionsevne, livskvalitet og smerte. I interventionen blev aktivitet anvendt som middel til at fremme sundhed, og der blev typisk anvendt kompensatoriske strategier som ledbeskyttelse og hjælpemidler for at muliggøre de ældres deltagelse i aktivitet [55]. Eftersom et studie har påvist, at funktionsevnen hos patienter med fibromyalgi (i gennemsnit 45 år) rekrutteret fra tertiært regi er sammenlignelig med funktionsevne hos raske ældre (70-80 år)[1], vurderedes dette studie anvendeligt til at understøtte en anbefaling af denne type intervention til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Undersøgelse af funktionsevne foretages ofte med forskellige selvrapporteringsinstrumenter, som f.eks. interviewredskabet Canadian Occupational Performance Measure (COPM) eller spørgeskemaer som f.eks. the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) og Short Form-36 (SF-36), som begge inkluderer delskalærer til evaluering af funktionsevne. Udfordringen ved kun at undersøge funktionsevne ved at spørge patienten (patientrapportering)er, at denne type information kun synes at have begrænset sammenhæng med observationsbaserede målinger [61]. Et observationsbaseret redskab der måler funktion under udførelsen af hverdagsopgaver, og som er valideret til denne patientgruppe, er det standardiserede instrument Assessment of Motor and Process Skills (AMPS)[60]. I et randomiseret multidisciplinært interventionsstudie [53] har man anvendt instrumenter baseret på patientrapportering og observation til måling af funktionsevne for at målrette og individualisere interventionen til patienternes begrænsninger relateret til netop funktionsevne. Blandt modaliteterne var fysioterapeutisk intervention med fokus på bl.a. pacing strategier i forhold til aktivitet. Derudover havde en ergoterapeutisk intervention fokus på, at patienter tilegnede sig strategier til at løse problemer relateret til udførelsen af hverdagsopgaver. Disse strategier var kompensatoriske og omhandlede adaptation af omgivelser og opgaver for derigennem at bedre funktionsevnen. Resultaterne af denne multidisciplinære intervention var bl.a. øget funktionsevne mål med et observationsbaseret instrument [53]. Mindre kohortestudier understøtter antagelsen om at kompensatoriske strategier (f.eks. at sidde ned under udførelsen af opgaver, dele opgaver op i mindre dele, anvende hjælpemidler, holde pauser og optimere arbejds gange mm.) har effekt på funktionsevne og

selvstændighed [56][57].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Standard behandling Genoprettende eller kompenserende intervention, hvori der fokus	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Vi fandt ingen studier, der kunne besvare det aktuelle fokuserede spørgsmål.

7 - Patientuddannelse. 2015

Fokuseret spørgsmål 5:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes patientuddannelse?

Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsstyrelsen definerer sygdomsspecifik patientuddannelse som gruppebaseret/individuel patientuddannelse indenfor en specifik kronisk sygdom, hvor uddannelsen sigter på at give patienten en forståelse af den konkrete sygdoms nære karakter og dens behandlings- og forebyggelsesmuligheder. Uddannelsen sigter også på at give patienten praktisk viden og kompetencer til at mestre sygdommen og livet med kronisk sygdom. Her indgår også mulighederne for egenbehandling og monitorering af sygdommen i et aktivt samspil med sundhedsvæsenet.

Arbejdsgruppen definerer i udgangspunktet patientuddannelse som en indsats, der principielt kan gives individuelt på én behandlingssession a 30-60 minutter, eller i form af holdundervisning over 2-4 gange. Patientundervisning har til formål at give patienten relevant, opdateret viden om egen tilstand. I denne sammenhæng vil patientundervisning lære patienten at se generaliserede smerter i bevægeapparatet som et resultat af et nervesystem, der er overaktivt. Indsatsen bør tage udgangspunkt i patientens opfattelser og specifikt rette sig mod eventuelle misforståede årsagssammenhænge.

Det antages, at patientuddannelse har effekt gennem positiv, empatisk kommunikation og patientens tillid til fagpersonen. Patientuddannelse ses som et kortvarig undervisningsforløb, der skal give patienten forståelse for og tillid til en forklaringsmodel, der stemmer overens med den, der findes i sundhedsvæsenet. Patientuddannelse har også til formål at styrke relationen mellem patienten og den sundhedsprofessionelle, derigennem fremme samarbejdet og bedre patientens evne til at tage kontrol og ansvar for eget liv og sin situation, f.eks. i relation til arbejde og familie (empowerment).

Stærk Anbefaling

Tilbyd patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet patientuddannelse

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Patientuddannelse (også kaldet psykoedukation) kan i de lettere til moderate tilfælde varetages af den praktiserende læge. I andre og sværere tilfælde vil det være hensigtsmæssigt med egentlige dedikerede programmer.

Patientuddannelse bør tilbydes i forbindelse med, at patienten er blevet diagnostisk afklaret, eller i umiddelbar forlængelse heraf hvis tilbuddet gives via en henvisning til anden faggruppe/sector. Hvis patienten i situationen ikke ønsker at modtage tilbuddet, bør det være muligt at modtage indsatsen på et senere tidspunkt.

Patientuddannelse skal indeholde undervisning i smertefysiologi, behandlingsmuligheder, psykosociale faktorerets betydning og smertehåndtering. Patientuddannelse eller psykoedukation kan placeres midt imellem 'information' og 'psykoterapi'. Patientuddannelse kræver ikke uddannelse indenfor psykoterapi, men gode kommunikationsværktøjer samt forståelse for moderne smertevidenskab. Undervisningen kan foregå i grupper eller 1:1, men inkluderer altid en fagperson og evt. andre patienter. Arbejdsgruppen finder ikke, at peer-to-peer undervisning uden en fagperson kan forstås som patientuddannelse.

Patientuddannelse adskiller sig fra generel information ved, at informationen er tilpasset patientens forståelsesramme og adresserer opfattelser, som kan være uhensigtsmæssige. Ny teknologi som f.eks. telemedicin kan eventuelt inddrages for at minimere transport og indgriben i dagligdagen.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkninger

Der ses positiv effekt på funktionsevne, smerter og katastrofetanker, og der er ikke beskrevet skadesvirkninger ved indsatsen.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kun få studier afrapporterer effektmål ved længere tids opfølgning end afslutningen af indsatsen. Den samlede kvalitet af evidensen er moderat

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering, at indsatsen vil være præferencefølsom, hvilket afspejles i omfanget af dropout. Der kan være tale om patienter, som oplever sig tilstrækkeligt informerede og derfor takker nej, men også patienter med manglende overskud og lignende, som kan tænkes at fravælge indsatsen.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Patientundervisning kan tilbydes som kortere og mere intensive forløb og eventuelt med brug af ny teknologi, hvorfor indsatsen kan fremstå mere overkommelig og mindre indgribende i hverdagen.

Rationale

Det er den moderate kvalitet af evidensen, der belyser effekt på funktionsevne, samt det grundlæggende behov for at patienter er velinformerede om deres sygdom og handlemuligheder, der argumenterer for en stærk anbefaling af patientundervisning til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Videndeling, patientundervisning/-uddannelse og individuelt til-passet information
Sammenligning: Standard behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for at besvare dette fokuserede spørgsmål udgøres af den tyske retningslinje [13], hvorfra 7 randomiserede studier inkluderende patienter med fibromyalgi [63][64][66] [67][68][70][72] blev inkluderet. Derudover blev der i primærlitteratursøgningen inkluderet 2 studier [69][71].

Fire studier havde funktionsevne som effektmål [68][69][71][72], og fandt effekt ved længere tids opfølgning. Kun to studier [68][71] inkluderede livskvalitet som effektmål, og disse viste ikke entydige resultater. Der var effekt på smerte og tendens til positiv effekt på katastrofetanker, dog var denne ikke signifikant. Dropout var relativt ensartet men højt for både interventions- og kontrolgruppe.

Tre studier synes at fremstå stærkest i forhold til effekt af patientundervisning. Studiet af Luciano 2011[69] havde klinisk relevant effekt på funktionsevne og smerte. Williams 2010 [72] påviste klinisk relevant effekt på smerte og tendens til effekt på funktionsevne, mens studiet af van Oosterrick 2013 [71] viste effekt på livskvalitet. De tre studier er meget forskellige i forhold til måden, hvorpå patientundervisningen blev leveret. I studiet af Luciano gennemførte fire praktiserende læger, en reumatolog og en psykolog, et 2 måneders gruppebaseret patientundervisningsforløb bestående af ni ugentlige 2-timers sessioner. Sessionerne indeholdt bl.a. information om symptomer, komorbide medicinske sygdomme, mulige årsager til sygdommen, psykosociale faktorer betydning på smerte, farmakologisk behandling og non-farmakologiske indsatser, fordele ved fysisk træning og typiske barrierer for adfærdændringer. Patienterne blev opfordret til at være aktive og dele personlige erfaringer fra hverdagslivet. Patienterne blev endvidere instrueret i fysiske og mentale afslapningsøvelser. Studiet af van Oosterrick viste effekt på livskvalitet ved at gennemføre et patientundervisningsforløb bestående af to individuelle undervisningssessioner omhandlende neurofysiologisk smerte, forstået som fysiologi relateret til nerve- og smertesystemet. Der blev undervist i "nociception" og "smerte" samt centralnervesystemets funktion. Patienterne fik endvidere udleveret en brochure om smerte-neurofysiologi. I det tredje studie af Williams blev der anvendt et internetbaseret program omhandlende adfærdshåndtering (behavioral selfmanagement). Programmet var designet og tilpasset på baggrund af et traditionelt kognitivt adfærdsterapiforløb. Det internetbaserede undervisningsprogram omhandlende "hjælp til selvhjælp" og indeholdt 13 moduler. Modulerne omhandlede

undervisning om fibromyalgi, færdigheder relateret til adfærd og kognition, til håndtering af symptomer og til fremme af en adaptiv (tilpasset) livsførelse.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Standard behandling	Videndeling, patientundervisning/ uddannelse og individuelt til		
Frafald (Dropout) Post treatment	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.88 - 1.07) Baseret på data fra 790 patienter i 8 studier. (Randomiserede studier)	468 per 1.000	454 per 1.000	Moderat Bredt konfidens interval	
		Forskel: 14 færre per 1.000 (CI 95% 56 færre - 33 mere)			
Funktions- evne (Function) (mean) ¹	Målt med: SMD Baseret på data fra: 364 patienter i 3 studier. ² (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.45 færre (CI 95% 0.65 færre - 0.24 færre)		Moderat Problemer med blinding ³	
Funktions- evne (Function) (mean change)⁴	Målt med: SMD Baseret på data fra: 86 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.24 færre (CI 95% 0.66 færre - 0.19 mere)		Moderat Bredt konfidens interval, kun 1 studie ⁶	
Livskvalitet (Quality of life) (mean) ⁷	Målt med: SMD Baseret på data fra: 30 patienter i 1 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.99 færre (CI 95% 1.75 færre - 0.22 færre)		Moderat Kun 1 studie ⁹	
Livskvalitet (Quality of life) (mean change) ¹⁰	Målt med: SMD Baseret på data fra: 86 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0 færre (CI 95% 0.42 færre - 0.42 mere)		Moderat Bredt konfidens interval, kun 1 studie ¹²	
Smerte (Pain) (mean) ¹³	Målt med: SDM Baseret på data fra: 429	Forskel: MD 0.31 færre		Meget lav Problemer med blinding, Bredt	

	patienter i 4 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	(CI 95% 0.5 færre - 0.12 færre)	konfidens interval, inkonsistente resultater ¹⁵
Smerte (Pain) (mean change)¹⁶	Målt med: SMD Baseret på data fra: 86 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.18 færre (CI 95% 0.6 færre - 0.24 færre)	
Katastrofe- tænkning (Catastrophizing)¹⁸	Målt med: SMD Baseret på data fra: 30 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 7.1 færre (CI 95% 15.66 færre - 1.46 mere)	Moderat Bredt konfidens interval, kun 1 studie ²⁰

1. mean
2. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [71], [69], [72],
3. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problemer med blinding ;
4. mean change
5. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [68],
6. **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Bredt konfidens interval, kun 1 studie ;
7. mean
8. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [71],
9. **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . kun 1 studie ;
10. mean change
11. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [68],
12. **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Bredt konfidens interval, kun 1 studie ;
13. mean
14. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [71], [72], [69], [63],
15. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problemer med blinding ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . I² > 50% ; **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Bredt konfidens interval ;
16. mean change
17. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [68],
18. mean
19. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [71],
20. **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Bredt konfidens interval, kun 1 studie ;

Referencer

[63] Astin JA, Berman BM, Bausell B., Lee WL, Hochberg M., Forsys KL : The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. The Journal of rheumatology 2003;30(10):2257-2262 [Journal](#)

[68] Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Plant K. : The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized

trial for patients with arthritis or fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 2008;59(7):1009-1017 [Journal](#)

[69] Luciano JV, Martinez N, PenarrubiaMaria MT, FernandezVergel R, GarciaCampayo J, Verduras C, Blanco ME, Jimenez M, Ruiz JM, del Hoyo YL, SerranoBlanco A, FibroQoL Study Group : Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. The Clinical journal of pain Jun 2011;27(5):381-391 [Journal](#)

[71] Van Oosterwijck J., Meeus M., Paul L., De Schryver M., Pascal A., Lambrecht L., Nijs J. : Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial.. Clinical Journal of Pain 2013;29(10):873-882 [Journal](#)

[72] Williams DA, Kuper D., Segar M., Mohan N., Sheth M., Clauw DJ : Internet-enhanced management of fibromyalgia: a randomized controlled trial. Pain 2010;151(3):694-702 [Journal](#)

8 - Indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse. 2015

Fokuseret spørgsmål 6:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse?

Baggrund for valg af spørgsmål

Det er velkendt, at patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet ofte trues på deres evne til at forblive på arbejdsmarkedet, dels på grund af deres symptomer og den deraf afledte funktionsevnededsættelse, dels på grund af langvarige udredningsforløb. I et longitudinelt tvillingestudie (n=10.608), fandt man en stærk sammenhæng mellem graden af fibromyalgisymptomer og førtidspension forårsaget af nedsat funktionsevne [75]. Arbejdsgruppen ønskede derfor at afdække, om patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør tilbydes indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse med det formål at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at afdække patientens funktionsevne i forhold til arbejdsmarkedet og at afdække patientens arbejdsforhold, herunder hvordan patienten oplever, at arbejdet påvirker sygdommen, livsførelse og helbredstilstand. Formålet med dette er at gøre patienten opmærksom på muligheden for at iværksætte indsatser på arbejdspladsen, der er rettet mod fastholdelse på arbejdsmarkedet.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

For at afdække hvordan patientens arbejde påvirker den samlede livssituation, kan lægen f.eks. spørge ind til patientens opfattelse af arbejdets betydning i forhold til sygdom og symptomer. Det kan drøftes med patienten, at prognosen for tilknytning til arbejdsmarkedet synes bedret, når arbejdets krav tilpasses funktionsevnen (63). Lægen må ikke videregive helbredsoplysninger til arbejdsgiver, men gerne oplysninger om patientens funktionsevne. Her kan den såkaldte mulighedserklæring anvendes. Alternativt kan lægen videregive information om funktionsevne i friattest med patientens skriftlige samtykke, jf. sundhedslovens § 43, stk. 1 og § 44.

Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at arbejdspladsinterventioner som f.eks. ændrede mødetider, pauser, reduceret arbejdstid, hjælpemidler og særlig indretning af arbejdspladsen kan bedre patienternes muligheder for at opretholde arbejdsevnen og dermed tilknytningen til arbejdsmarkedet.

Den behandlende læge bør medvirke til, at funktionsevnen i forhold til arbejdsmarkedet afklares hurtigt i de tilfælde, hvor den er betydeligt nedsat, og hvor det er vurderingen, at patienten ikke kan varetage et ordinært arbejde. Behandleren bidrager hertil ved en god beskrivelse af funktionsevnen og dens prognose i de socialmedicinske attester til jobcentret.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse kan medvirke til, at patienten bevarer en tilknytning til arbejdsmarkedet. Der synes ikke at være skadesvirkninger forbundet med indsatsen. Social afklaring kan medvirke til, at patienten har større udbytte af andre indsatser, herunder rehabilitering (50).

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger ingen evidens på området, hvorfor anbefalingen bygger på arbejdsgruppens konsensus.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil ønske at bevare en tilknytning til arbejdsmarkedet om muligt og vil ønske relevant hjælp hertil.

Rationale

Anbefalingen er givet, eftersom arbejdsgruppens kliniske erfaring er, at nedsat arbejdsevne udgør et betydeligt problem for mange patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, og at en uafklaret arbejdssituation kan have en negativ indflydelse på

patientens samlede helbredstilstand.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Interventioner hvori der kompenseres for funktionsnedsættelser, der påvirker arbejdsevnen.
Sammenligning: Standard behandling

Sammenfatning

Der foreligger ingen studier, der undersøger effekten af indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse til denne eller direkte sammenlignelige patientgrupper. Der er set på evidens, der mere indirekte relaterer sig til området.

I et kvalitativt interviewstudie [4] rapporteres på baggrund af udsagn fra kvinder med fibromyalgi, at evnen til at forblive i arbejde skal vurderes ud fra individets samlede livssituation. Det er derfor relevant at undersøge forpligtelser relateret til familieliv, socialt engagement og arbejde. På baggrund af interviews i studiet blev der genereret følgende kategorier omhandlende faktorer for at fastholde tilknytning til arbejdsmarkedet: Arbejdets betydning for den enkelte, herunder vigtigheden i den rolle arbejdet har, arbejdets evne til at strukturere hverdagen og opretholde rutiner og vaner og økonomi, særligt for enlige, der ikke kan hente økonomisk støtte hos en ægtefælle. Derudover arbejdsforholdene, herunder egen indflydelse på arbejdet og arbejdets ergonomiske karakter. I et randomiseret kontrolleret studie, hvor effekten af multidimensionel rehabilitering undersøges, er en af konklusionerne desuden, at patienter, hvis funktionsevne i forhold til arbejde ikke er afklaret efter længerevarende sygemelding, har ringere udbytte af rehabiliteringen [53].

I et randomiseret kontrolleret studie er effekten af et 3 måneders rådgivningsprogram til patienter med lænderygsmerter undersøgt. Programmet, bestående af to sessioner og en opfølgning, blev leveret af en arbejdsmediciner og tog udgangspunkt i patientens oplevelse af barrierer for arbejdsfastholdelse. Derudover en plan for øget fysisk aktivitet. Interventionsgruppen rapporterede ved opfølgning færre smerter, øget funktionsevne og reduceret antal sygefraværsdage sammenlignet med kontrolgruppen [73].

Da der ikke foreligger direkte evidens på dette område, bygger anbefalingen på konsensus i arbejdsgruppen. Anbefalingen understøttes af Hvidbogen "Sygefravær og tilbagevenden til arbejde ved muskel- og skeletbesvær. Årsag og handemuligheder" [76]. Hvidbogen er udgivet af Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø. Hvidbogen gennemgår den kendte viden på området og kommer med en række anbefalinger, herunder at "arbejdspladsen og arbejdsforholdene tilpasses med henblik på, at mennesker med muskel- og skeletbesvær kan arbejde i størst muligt omfang, også selv om det ikke kan lade sig gøre med 100 % effektivitet". Der peges særligt på, at indsatser kan bestå i tilpasning af arbejdsopgaver, nedsættelse af arbejdstiden og ergonomisk rådgivning. Videre understreges betydningen af god koordination mellem behandlere, arbejdsplads og jobcenter. Som eksempler på tilpasning af arbejdsforholdene kan nævnes [3] en såkaldt § 56-ordning, der fritager arbejdsgiveren for at udbetale sygedagpenge i arbejdsgiverperioden, idet forpligtelsen overgår til kommunen, [5] kommunal støtte til særlige hjælpemidler på arbejdspladsen og til arbejdspladsens indretning samt [8] flexjob hvor arbejdsevnen er fundet varigt nedsat med mindst halvdelen [74].

Særligt i forhold til samarbejdet med jobcentret spiller det socialt-lægelige samarbejde en afgørende rolle. Her er det påkrævet, at behandlerne har en basal indsigt i de støttemuligheder, der findes i arbejdsmarkeds- og sociallovgivningen. Disse er grundigt beskrevet i den elektroniske publikation Lægehåndbogen under Socialmedicin [74].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Standard behandling Interventioner hvori der kompenseres for funktionsnedsættelser	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Vi fandt ingen studier, der kunne besvare det



aktuelle fokuserede
spørgsmål.

9 - Multidisciplinær intervention. 2015

Fokuseret spørgsmål 7:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes en koordineret multidisciplinær indsats?

Baggrund for valg af spørgsmål

Begrebet multidisciplinær indsats er her defineret som en intervention, hvori mindst to forskellige faggrupper udgør et team, som udfører mindst to forskellige behandlingsmodaliteter. Det kan f.eks. være en terapeut, der udfører kognitiv adfærdsterapi og en fysioterapeut, der laver superviseret og individualiseret fysisk træning. Den multidisciplinære indsats gives optimalt som en koordineret indsats, hvor de sundhedsprofessionelle planlægger, justerer og evt. sætter mål for indsatsen sammen. Dette samarbejde karakteriseres også som et interdisciplinært samarbejde.

Multidisciplinær indsats tilbydes til patienter med kroniske non-maligne smerter på de etablerede tværfaglige smerteklinikker, og der synes at være evidens for effekt af denne type intervention til patienter med komplekse non-maligne smertetilstande [92]. Arbejdsgruppen ønskede på den baggrund at undersøge, om patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør tilbydes en multidisciplinær indsats.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde multidisciplinær intervention, bestående af mindst to behandlingsmodaliteter, leveret af mindst to faggrupper, til udvalgte patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Den multidisciplinære indsats anbefales overvejende til patienter med smerter af mere end 6 måneders varighed og med komplekse problemstillinger som følge af smertetilstanden, jf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning [93]. Indsatsen bør baseres på en individuel helhedsvurdering, hvilket inkluderer udredning af patientens funktionsevne i relation til såvel kropsfunktion, som aktivitet og deltagelse. Disse patienter har som oftest svært nedsat funktionsevne og er således også ofte truet på deres arbejdsevne.

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet udgør en heterogen gruppe, hvorfor indsatsen skal individualiseres og målrettes patientens aktuelle behov. Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at enkeltstående fysiske, psykologiske, eller medicinsk behandlingsindsatser ofte ikke vil være tilstrækkelige hos patienter med meget komplekse smertetilstande, dvs. patienter der er funktionstruede og/eller har komplicerende psykosociale problemstillinger. Sådanne patienter har ofte behov for en bredere koordineret rehabiliterende indsats med deltagelse af et tværfagligt, specialiseret behandlerteam (f.eks. læge, psykolog, sygeplejerske, ergoterapeuter, fysioterapeuter og socialrådgiver). Hyppigt vil der være betydelige sociale aspekter i det samlede problemkompleks og manglende social afklaring (f.eks. verserende social sagsbehandling, økonomisk usikkerhed, etc.)og/eller manglende støtte i det nære sociale netværk er vist, at kunne have en negativ indflydelse på sygdomsforløbet.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der ses en mindre, men positiv effekt på funktionsevne og træthed. Der er ikke rapporteret om skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kun få studier afrapporterer effektmål ved længere opfølgning end afslutningen af indsatsen. Den samlede kvalitet af evidensen er lav, primært på grund af risiko for bias og heterogenitet.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering, at den multidisciplinære indsats er præferencefølsom. En del patienter vil formentlig ønske indsatsen, mens andre vil vurdere at deltagelse vil kræve ressourcer, f.eks. i forhold til at transportere sig og deltage aktivt, som patienterne ikke vurderer de har.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de hårdest ramte patienter vil have behov for en koordineret og multidisciplinær indsats for at kunne profitere af behandling. Et studie [53] adskiller fra de øvrige ved at beskrive en koordineret indsats mellem faggrupperne, og denne fælles planlægning i teamet kan være af afgørende betydning for behandlingseffekten

Rationale

Der gives en svag anbefaling for indsatsen grundet den meget sparsomme evidens og ikke særligt overbevisende effekter. Det er arbejdsgruppens erfaring, at det er vanskeligt at gennemføre og dermed vise effekt af komplekse og sammensatte indsatser, især på patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, der udviser de sværeste symptomer. Det er samtidig arbejdsgruppens klare erfaring, at en gruppe af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet har behov for rehabiliteringsindsatser, der er mere omfattende end enkeltinterventioner.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Mindst to fagdiscipliner
Sammenligning: Standard behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for denne anbefaling udgøres af en tysk retningslinje [77], hvorfra 10 randomiserede studier, der inkluderede patienter med fibromyalgi [64][70][78][81][83][84][87][88][89][94], blev inkluderet, da de indeholdt en indsats i overensstemmelse med arbejdsgruppens definition samt en for retningslinjens relevant kontrolgruppe. Fra et andet review [82] blev 1 studie inkluderet [86], og fra primærsøgningen blev 6 randomiserede studier [53][79][80][85][91][90] inkluderet. Alle disse studier havde inkluderet patienter med fibromyalgi. Desværre var en stor del af studierne designet med kort follow-up, hvorfor det kun var få af studierne, der kunne levere data på længere follow-up på de enkelte effektmål.

Kun 3 studier havde funktionsevne som effektmål ved follow-up, og den samlede kvalitet af evidensen er derfor lav. Der ses en mindre, men en positiv effekt af interventionen, som er statistisk signifikant. To studier [53][86] anvendte livskvalitet som effektmål, men der var ikke klinisk relevant effekt. Der var heller ikke effekt på smerte, men en mindre positiv effekt på træthed. Endvidere var der en større procentdel, der vendte tilbage til arbejde i interventionsgruppen (11,6 %) sammenlignet med kontrolgruppen (2,8 %). Der var ikke forskel på dropout mellem interventions- og kontrolgrupper.

Kun 1. studie [53] kunne påvise statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på funktionsevne, blandt de patienter der havde modtaget en multidisciplinær indsats. Indsatsen i dette danske studie blev givet af et bredt multidisciplinært team bestående af en reumatolog, en psykolog, en sygeplejerske, fysioterapeuter og ergoterapeuter og foregik over et to ugers forløb på 35 timer. Indsatsen inkluderede psykoedukation og aktive øvelser, og fokuserede på bedring af patienternes funktionsevne og egen håndtering af smertetilstanden. Denne indsats synes især at adskille sig fra de øvrige multidisciplinære indsatser ved at gennemføre indsatsen i et struktureret samarbejde, hvor patienterne blev diskuteret individuelt på konferencer i et bio-psyko-socialt perspektiv.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Standard behandling	Mindst to fagdiscipliner		
Frafald	Relative risiko 1.11 (CI 95% 0.9 - 1.37) Baseret på data fra 1,633	165 per 1.000	183 per 1.000		

	patienter i 16 studier. ¹	Forskel: 18 mere per 1.000 (CI 95% 16 færre - 61 mere)	
Arbejdsfastholdelse	Relative risiko 4.19 (CI 95% 0.51 - 34.21) Baseret på data fra 79 patienter i 1 studier. ²	28 per 1.000	117 per 1.000
		Forskel: 89 mere per 1.000 (CI 95% 14 færre - 930 mere)	
Funktionsevne (level of function) (mean) ³	Målt med: SMD Baseret på data fra: 453 patienter i 3 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.22 færre (CI 95% 0.41 færre - 0.04 færre)	Lav Problemer med blinding, I2 > 50% ⁵
Funktionsevne (level of function) (mean) ⁶	Målt med: SMD Baseret på data fra: 262 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.02 færre (CI 95% 0.22 færre - 0.26 færre)	Meget lav Problemer med blinding, bredt 95% CI, I2 > 50% ⁸
Funktionsevne (level of function) (mean change) ⁹	Målt med: SMD Baseret på data fra: 191 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.56 færre (CI 95% 0.85 færre - 0.28 færre)	Moderat Kun et studie ¹¹
Livskvalitet (Quality of life) (mean change)	Målt med: MD Baseret på data fra: 325 patienter i 2 studier. ¹² (Randomiserede studier)	Forskel: MD 1.67 færre (CI 95% 3.8 færre - 0.46 færre)	Moderat Bredt konfidens interval ¹³
Smerte (pain) (mean) ¹⁴	Målt med: MD Baseret på data fra: 800 patienter i 7 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.23 færre (CI 95% 0.61 færre - 0.15 færre)	Moderat Problemer med blinding ¹⁶
Smerte (pain)	Målt med: MD		Lav Problemer med

(mean) ¹⁷	Baseret på data fra: 475 patienter i 5 studier. ¹⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.25 færre (CI 95% 0.89 færre - 0.38 færre)	blinding, bredt konfidens interval ¹⁹
Smerte (pain) (mean change) ²⁰	Målt med: MD Baseret på data fra: 325 patienter i 2 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.21 færre (CI 95% 0.61 færre - 0.2 færre)	Høj
Træthed (fatigue) (mean) ²²	Målt med: SMD Baseret på data fra: 506 patienter i 4 studier. ²³ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.24 færre (CI 95% 0.48 færre - 0.01 færre)	Moderat Problemer med blinding ²⁴
Træthed (fatigue)(mean) ²⁵	Målt med: SMD Baseret på data fra: 372 patienter i 3 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.33 færre (CI 95% 0.57 færre - 0.09 færre)	Moderat Problemer med blinding ²⁷
Træthed (fatigue) (mean change) ²⁸	Målt med: SMD Baseret på data fra: 134 patienter i 1 studier. ²⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0 færre (CI 95% 0.34 færre - 0.34 færre)	Moderat Kun 1 studie, bredt konfidens interval ³⁰

1. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [80], [87], [70], [94], [53], [81], [83], [84], [88], [90], [89], [85], [64], [91], [79], [86], [78],
2. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [87],
3. (mean)
4. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [81], [53], [84],
5. **Risiko for bias: Alvorlig .** Problems with blinding ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig .** I² > 50% ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** Upræcist effekttestimat: **Ingen betydelig .** Publikationsbias: **Ingen betydelig .**
6. (mean)
7. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [81], [84],
8. **Risiko for bias: Alvorlig .** Problems with blinding ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig .** I² > 50% ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** Upræcist effekttestimat: **Alvorlig .** Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
9. (mean change)
10. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [53],
11. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig .** Upræcist effekttestimat: **Alvorlig .** Only 1 study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
12. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [53], [94],
13. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig .** Upræcist effekttestimat: **Alvorlig .** Wide

95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

14. (mean)

15. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [53], [80], [84], [90], [91], [94], [86],

16. **Risiko for bias: Alvorlig .** Problems with blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

17. (mean)

18. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [91], [80], [86], [90], [84], [78],

19. **Risiko for bias: Alvorlig .** Problems with blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimat: Alvorlig . Wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

20. (mean change)

21. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [94], [53],

22. (mean)

23. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [90], [84], [94], [91], [81],

24. **Risiko for bias: Alvorlig .** Problems with blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

25. (mean)

26. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [84], [81], [91], [90],

27. **Risiko for bias: Alvorlig .** Problems with blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

28. (mean change)

29. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [94],

30. **Inkonsistente resultater: Alvorlig .** Only 1 study ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimat: Alvorlig . Wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

Referencer

[78] Buckelew SP, Conway R., Parker J., Deuser WE, Read J., Witty TE, Hewett JE, Minor M., Johnson JC, Van Male L., McIntosh MJ, Nigh M., Kay DR : Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association 1998;11(3):196-209

[79] Casanueva-Fernandez B., Llorca J., Rubio JB, Rodero-Fernandez B., Gonzalez-Gay MA : Efficacy of a multidisciplinary treatment program in patients with severe fibromyalgia. Rheumatology international 2012;32(8):2497-2502 [Journal](#)

[80] Castel A., Fontova R., Montull S., Perinan R., Poveda MJ, Miralles I., Cascon-Pereira R., Hernandez P., Aragones N., Salvat I., Castro S., Monterde S., Padrol A., Sala J., Anez C., Rull M. : Efficacy of a multidisciplinary fibromyalgia treatment adapted for women with low educational levels: a randomized controlled trial. Arthritis care & research 2013;65(3):421-431 [Journal](#)

[81] Cedraschi C., Desmeules J., Rapiti E., Baumgartner E., Cohen P., Finckh A., Allaz AF, Vischer TL : Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63(3):290-296

[83] Gowans SE, deHueck A., Voss S., Richardson M. : A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association 1999;12(2):120-128

[84] Hammond A., Freeman K. : Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. Clinical rehabilitation 2006;20(10):835-846 [Journal](#)

- [85] Hamnes B., Mowinckel P., Kjekken I., Hagen KB : Effects of a one week multidisciplinary inpatient self-management programme for patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial.. BMC Musculoskeletal Disorders 2012;13 189 [Journal](#)
- [86] Keel PJ, Bodoky C., Gerhard U., Muller W. : Comparison of integrated group therapy and group relaxation training for fibromyalgia. The Clinical journal of pain 1998;14(3):232-238
- [87] Lemstra M., Olszynski WP : The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. The Clinical journal of pain 2005;21(2):166-174 [Journal](#)
- [88] Lera S., Gelman SM, Lopez MJ, Abenoza M., Zorrilla JG, Castro-Fornieles J., Salamero M. : Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment?. Journal of psychosomatic research 2009;67(5):433-441 [Journal](#)
- [89] Mannerkorpi K., Nyberg B., Ahlmen M., Ekdahl C. : Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. The Journal of rheumatology 2000;27(10):2473-2481
- [90] Martin J., Torre F., Aguirre U., Gonzalez N., Padierna A., Matellanes B., Quintana JM : Evaluation of the Interdisciplinary PSYMEPHY Treatment on Patients with Fibromyalgia: A Randomized Control Trial. Pain Medicine 2014;15(4):682-691 [Journal](#)
- [91] Martin J., Torre F., Padierna A., Aguirre U., Gonzalez N., Garcia S., Matellanes B., Quintana JM : Six-and 12-month follow-up of an interdisciplinary fibromyalgia treatment programme: results of a randomised trial. Clinical and experimental rheumatology 2012;30(6 Suppl 74) (pp 103-111):ate of Pubaton: 2012 Noe
- [94] Zijlstra TR, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Taal E., Zakraoui L., Rasker JJ : Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. Rheumatology (Oxford, England) 2005;44(4):539-546 [Journal](#)

10 - Opioider med dual action. 2018

Fokuseret spørgsmål 8:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med opioider med dual action?

Baggrund for valg af spørgsmål

Opioider anvendes til behandling af stærke akutte smerter, men på grund af risiko for afhængighed og langtidsproblemstillinger, som f.eks. påvirkning af den kognitive funktion, er brug af opioider til behandling af kroniske smerter omdiskuteret og generelt ikke anbefalet af Sundhedsstyrelsen. Arbejdsgruppen ønskede derfor at belyse, om patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør tilbydes behandling med opioider.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelser tramadol til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer 2018

Der blev i litteratursøgningen kun fundet studier som omhandler tramadol, hvorfor arbejdsgruppen ikke kan udtale sig om behandling med tapendatol. Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor afprøvning af farmakologisk behandling kan være nødvendig med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion.

Klinisk erfaring har vist, at patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet ofte er meget følsomme overfor farmakologisk behandling, hvorfor behandlingen bør indledes med lave doseringer og langsomt øge dosis.

Hvis behandling med opioid iværksættes, bør det foregå under nøje kontrol, hensyntagen til bivirkninger samt med plan for seponering. For at undgå afhængighed skal lægen, inden behandling med afhængighedsskabende lægemidler indledes, sammen med patienten lægge en behandlingsplan, hvoraf det blandt andet fremgår, hvilken effekt og hvilke bivirkninger, der kan forventes af behandlingen, og hvornår behandlingens effekt skal revideres. Se endvidere Sundhedsstyrelsens vejledning "Ordnation af afhængighedsskabende lægemidler" [100].

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

På trods af en klinisk effekt på smerte, er der samtidig en høj forekomst af bivirkninger samt øget frafald som følge af bivirkninger. Yderligere er det usikkert hvorvidt tramadol har en effekt på funktionsevne og livskvalitet. Det er vigtigt at man ved behandling med tramadol følger en fastlagt behandlingsplan, og at man til en hver tid er opmærksom på den store risiko for afhængighed.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering at behandling med tramadol er præferencefølsomt, og kun bør tilbydes i de tilfælde hvor andre alternativer ikke har haft en tilstrækkelig effekt. Mange patienter vil ikke ønske denne behandling på baggrund af den ugunstige balance mellem effekt og bivirkninger og risiko for afhængighed.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på, at skadevirkningerne vurderes at være større end effekten, hvorfor det bliver en svag anbefaling imod anvendelse af tramadol til behandling af generaliserede smerter.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Opioider med dual action
Sammenligning: Ingen behandling med opioider med dual action

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 2 randomiserede studier [97][98] fundet i søgningen foretaget i 2014. Den opdaterede søgning i 2017 fandt ingen nye studier. Den opdaterede anbefaling tager derfor udgangspunkt i de samme 2 studier som blev fundet ved det første søgning. Begge studier omhandler brugen af tramadol. Der blev ikke identificeret studier, som omhandler brugen af det andet opioid med dual action, tapentadol. Under opdateringen i 2017 er outcome vedrørende bivirkningerne specificeret, og der er kigget efter data vedrørende afhængighed. Data vedrørende frafald som følge af bivirkninger, svimmelhed og sløvhed er også trukket ud af studierne og medtaget i den samlede evidensprofil.

Gennemgang af evidens

Ved opdateringen af dette fokuserede spørgsmål er tidsrammen for alle outcome blevet præciseret. For mere information, se afsnit: "Fokuserede spørgsmål".

Populationerne i de to studier består af patienter som opfylder ACR kriterierne for fibromyalgi [99]. Interventionerne består af at undersøge effekten af tramadol [98], og tramadol i kombination med acetaminophan (paracetamol) [97]. For de kritiske outcome var der ingen klinisk effekt for hverken funktionsevne eller livskvalitet. Kvaliteten af de kritiske outcome er samlet set lav grundet risiko for bias.

For de vigtige outcome blev der fundet en klinisk relevant effekt på smerte, således at en højere andel af patienter i aktiv behandling oplevede en smertereduktion på 50 % i forhold til kontrolgruppen (34,6 % versus 18,5 %). Der sås et øget frafald pga. bivirkninger i interventionsgruppen samt en øget forekomst af kløe, forstoppelse, kvalme, svimmelhed og sløvhed sammenlignet med kontrolgruppen. Der var ingen studier som undersøgte forekomsten af bivirkningerne træthed eller afhængighed. Det totale frafald var lige stort i begge grupper.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Tramadol		
50% smertereduktion (50% pain reduction) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Relative risiko 1.87 (CI 95% 1.26 - 2.78) Baseret på data fra 313 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	185 per 1.000	346 per 1.000	Lav Kun et studie, stort frafald ²	Tramadol medfører muligvis 50% smertereduktion hos en mindre andel af patienterne
6 Vigtig		Forskel: 161 mere per 1.000 (CI 95% 48 mere - 329 mere)			
30% smertereduktion	Relative risiko 1.77 (CI 95% 1.26 - 2.48) Baseret på data fra 313	236	417	Lav Kun et studie,	Tramadol medfører muligvis 30% smertereduktion hos

<p>(30% pain reduction) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>patienter i 1 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>per 1.000</p> <p>Forskel: 181 mere per 1.000 (CI 95% 297 mere - 584 mere)</p>	<p>per 1.000</p>	<p>stort frafald⁴</p>	<p>nogen af patienterne</p>
<p>Træthed (Fatigue) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>					<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomst af træthed</p>
<p>Frafald total (Dropout in total) ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.97) Baseret på data fra 384 patienter i 2 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>510 per 1.000</p> <p>Forskel: 107 færre per 1.000 (CI 95% 332 færre - 495 færre)</p>	<p>403 per 1.000</p>	<p>Moderat Stort frafald⁶</p>	<p>Tramadol påvirker sandsynligvis ikke det totale frafald i betydelig grad</p>
<p>Kløe (Pruritus) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.17 (CI 95% 1.3 - 7.72) Baseret på data fra 312 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>38 per 1.000</p> <p>Forskel: 74 mere per 1.000 (CI 95% 50 færre - 297 færre)</p>	<p>122 per 1.000</p>	<p>Lav Kun et studie, stort frafald⁸</p>	<p>Tramadol øger muligvis forekomsten af kløe i nogen grad</p>
<p>Forstoppelse (Constipation) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3 (CI 95% 1.12 - 8.05) Baseret på data fra 312 patienter i 1 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>32 per 1.000</p> <p>Forskel: 64 mere per 1.000 (CI 95% 36 færre - 258 færre)</p>	<p>96 per 1.000</p>	<p>Lav Kun et studie, stort frafald¹⁰</p>	<p>Tramadol øger muligvis forekomsten af forstoppelse i nogen grad</p>
<p>Afhængighed (Addiction) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>					<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde afhængighed</p>

<p>Frafald pga. bivirkninger (dropout due to adverse events) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.6 (CI 95% 0.93 - 2.76) Baseret på data fra 315 patienter i 1 studier.¹¹</p>	<p>115 per 1.000</p> <p>184 per 1.000</p> <p>Forskel: 69 mere per 1.000 (CI 95% 8 færre - 202 mere)</p>	<p>Lav Kun et studie, stort frafald¹²</p> <p>Tramadol øger muligvis frafald pga. bivirkninger i nogen grad</p>
<p>Kvalme (Nausea) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.72 (CI 95% 1.01 - 2.95) Baseret på data fra 312 patienter i 1 studier.</p>	<p>115 per 1.000</p> <p>198 per 1.000</p> <p>Forskel: 83 mere per 1.000 (CI 95% 1 mere - 224 mere)</p>	<p>Lav Kun et studie, stort frafald, upræcist effektmål¹³</p> <p>Tramadol øger muligvis kvalme i nogen grad</p>
<p>Svimmelhed (Dizziness) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.88 (CI 95% 0.82 - 4.32) Baseret på data fra 312 patienter i 1 studier.¹⁴</p>	<p>51 per 1.000</p> <p>96 per 1.000</p> <p>Forskel: 45 mere per 1.000 (CI 95% 9 færre - 169 mere)</p>	<p>Lav Kun et studie, stort frafald, upræcist effektestimat¹⁵</p> <p>Tramadol øger muligvis forekomsten af svimmelhed i nogen grad</p>
<p>Sløvhed (Somnolence) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2 (CI 95% 0.83 - 4.82) Baseret på data fra 312 patienter i 1 studier.</p>	<p>45 per 1.000</p> <p>90 per 1.000</p> <p>Forskel: 45 mere per 1.000 (CI 95% 8 færre - 172 mere)</p>	<p>Lav Kun et studie, stort frafald, upræcist effektestimat¹⁶</p> <p>Tramadol øger muligvis sløvhed i nogen grad</p>
<p>Funktionsevne (Level of function) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: FIQ physical function Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 313 patienter i 1 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0.8 færre (CI 95% 1.37 færre - 0.23 færre)</p>	<p>Lav på grund af risiko for bias¹⁸</p> <p>Effekten af tramadol på funktionsevne er meget usikker</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Målt med: SF-36 MCS Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 313 patienter i 1 studier.¹⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 1 mere (CI 95% 1.66 færre - 3.66 mere)</p>	<p>Lav Kun et studie, risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimat²⁰</p> <p>Tramadol påvirker muligvis ikke livskvalitet i betydelig grad</p>

9 Kritisk				
Smerte (Pain) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 382 patienter i 2 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 1.22 færre (CI 95% 1.82 færre - 0.63 færre)	Lav Kun et studie, risiko for bias ²²	Tramadol nedsætter muligvis smerte i nogen grad
6 Vigtig				

- [97]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [98], [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Systematisk oversigtsartikel . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Systematisk oversigtsartikel . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Alvorlig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [97],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** .

overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Kun data fra ét studie ; Publikationsbias: Ingen betydelig .

Referencer

[95] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 9 (version 2015: 8): Opioider dual action - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)

[96] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 9: Opioider med dual action: Ekstra outcomes - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

[97] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.. American Journal of Medicine 2003;114(7):537-545

[98] Russell IJ, Kamin M., Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA : Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases 2000;6(5):250-257 [Journal](#)

[99] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P : 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 [Pubmed](#)

11 - Opioider uden dual action. 2018

Fokuseret spørgsmål 9:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med opioider uden dual action?

Baggrund for valg af spørgsmål

Opioider anvendes til behandling af stærke akutte smerter, men på grund af risiko for afhængighed og langtidsproblemstillinger som f.eks. påvirkning af den kognitive funktion, er brug af opioider til behandling af kroniske non-maligne smerter omdiskuteret og generelt ikke anbefalet af Sundhedsstyrelsen. Arbejdsgruppen ønskede derfor at belyse, om patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet bør tilbydes behandling med opioider uden dual action.

God Praksis (Konsensus)

Det er ikke god praksis at tilbyde patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet behandling med opioider uden dual action.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Arbejdsgruppen vurderer at denne behandling ikke hører til i behandlingen af generaliserede smerter i bevægeapparatet. Hvis man alligevel vælger at behandle denne patientgruppe med opioider uden dual action, bør behandlingen være af kortest mulig varighed, eller alternativt kun gives ved behov, på baggrund af stor risiko for bivirkninger og afhængighed.

Der henvises desuden til [Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#) [100].

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Effekten af behandling med opioider uden dual action er usikker og behandlingen er forbundet med betydelige bivirkninger og risiko for afhængighed

Kvaliteten af evidensen

Der er ingen evidens der belyser det fokuserede spørgsmål

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens vurdering at behandlingen med opioider uden dual action er præferencefølsomt og at en stor del af patienterne ikke vil ønske denne behandling på baggrund af den ugunstige balance mellem effekt og bivirkninger.

Rationale

Der blev ikke fundet evidens til at besvare dette fokuserede spørgsmål. Anbefalingen er en god praksis anbefaling imod brugen af opioider uden dual action til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, grundet usikker effekt og stor risiko for bivirkninger.

12 - Tricyclisk antidepressiva. 2018

Fokuseret spørgsmål 10:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med tricykliske antidepressiva (TCA)?

Baggrund for valg af spørgsmål

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikeren komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig. Der er evidens for at nogle antidepressiva har effekt ved neuropatiske smertetilstande – smertetilstande som er forårsaget af skade på det smerteførende nervesystem forårsaget af traumer eller sygdom. Generaliserede smerter i bevægeapparatet betragtes som en tilstand forårsaget af sensitisering af det centrale smerteførende nervesystem. Når antidepressiva anvendes som farmakologisk behandling til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, er det for at reducere symptomer og ikke for at behandle depression. Effekten synes dog at variere mellem de forskellige præparater, og arbejdsgruppen ønskede derfor at undersøge effekten af de præparater, der typisk anvendes i Danmark, herunder tricykliske antidepressiva (TCA). Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på, at præparatet ikke har indikation til behandling af smerter i henhold til gældende produktresumé og er derfor off-label.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde amitriptylin til smertelindring og søvnregulering hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Der blev i litteratursøgningen både til den oprindelige NKR og ved opdateringen, kun fundet studier som undersøger brugen af amitriptylin, hvorfor anbefalingen kun omhandler amitriptylin. Det vurderes at være god praksis ikke at give amitriptylin i dagstimerne pga. sedation. Har patienterne brug for TCA i dagstimerne er det erfaringen at man med fordel kan behandle med noritriptylin, noirtren eller imipramin, da dette erfaringsmæssigt virker mindre sløvende. TCA skal anvendes i lavere doser til behandling af smerter, end der anvendes til behandling af depression.

Patienten gøres opmærksom på, at behandlingen med antidepressiva har til formål at reducere smerte og give bedre søvnkvalitet, og ikke at behandle depression.

Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på, at præparatet kun er indiceret til behandling af neuropatiske smerter i henhold til gældende produktresumé og er derfor off-label. Behandlingen med TCA kan overvejes hvis øvrige anbefalede behandlingstiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der ses en effekt af amitriptylin i form af reduceret smerte og fatigue. Der rapporteres om bivirkninger i form af dødsighed. Det er dog erfaring med, at patienternes dødsighed kan have en gavnlig effekt, såfremt præparatet administreres til sovetid kan det hjælpe til at bedre nattesøvn og have en positiv effekt på fatigue i dagtiden. Det er lav evidens for forekomsten af mundtørhed som bivirkning, men erfaringen viser at denne bivirkning er hyppigt forekommende i klinisk praksis. Behandlingen kræver en opvejning af effekt og bivirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Den overordnede kvalitet af evidensen er lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det forventes at behandling med amitriptylin er præferencefølsomt. Nogle patienter vil muligvis opponere mod bivirkningerne samt

det at skulle behandles med antidepressiv medicin.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen blev der lagt vægt på, at der ses en effekt af amitriptylin på smerte og fatigue. Evidensen for brugen af amitriptylin er dog lav, hvorfor det bliver en svag anbefaling for anvendelsen af amitriptylin til generaliserede smerter.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Tricyclisk antidepressiva (TCA)
Sammenligning: Ingen behandling med TCA

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål vedrørende amitriptylin, stammer fra en tysk retningslinje [103], fundet i søgningen der blev foretaget i 2015. Fra den tyske retningslinje blev der anvendt 10 egnede studier [104][105][106][107][108][109][110][111][113][115]. Disse blev suppleret med ét randomiseret forsøg [112]. I forbindelse med opdateringen, blev der fundet 1 systematisk review [114], som bidrager med 2 randomiserede forsøg [116][117].

Gennemgang af evidens

Ved opdateringen af dette fokuserede spørgsmål er tidsrammen for alle outcome blevet præciseret. For mere information, se afsnit: fokuserede spørgsmål.

Populationerne i de inkluderede studier består af patienter med generaliserede smertetilstande og patienter som opfylder ACR kriterierne for fibromyalgi [99]. Interventionen er amitriptylin. Der blev ikke fundet evidens vedrørende de kritiske outcome; funktionsevne og livskvalitet. Kvaliteten af de kritiske outcome er samlet set lav grundet risiko for bias.

Der blev fundet klinisk relevant effekt på de vigtige outcome, smerte og fatigue til fordel for behandling med amitriptylin versus placebo. Der sås ingen forskel på grupperne i forhold til det totale frafald eller frafald som følge af bivirkninger. I forhold til bivirkninger var der forekomst af mundtørhed og sløvhed. Der sås heller ingen forskelle på grupperne i forhold til hjerte arytmi, forstoppelse, hypertension, kvalme/opkast, svimmelhed eller vægtøgning.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Amitriptylin		
Frafald total (All-cause withdrawal) Ved behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.56 - 1.06) Baseret på data fra 774 patienter i 14 studier. ¹ (Randomiserede studier)	172 per 1.000 Forskel: 40 færre per 1.000 (CI 95% 76 færre - 10 mere)	132 per 1.000	Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ²	Amitriptylin påvirker muligvis ikke det totale frafald i betydelig grad

<p>Frafald pga. bivirkninger (Adverse event withdrawal) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.51 - 2.04) Baseret på data fra 340 patienter i 5 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>92 per 1.000</p>	<p>94 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater⁴</p>	<p>Amitriptylin påvirker muligvis ikke frafald pga. bivirkninger i betydelig grad</p>
<p>6 Vigtig</p>		<p>Forskel: 2 mere per 1.000 (CI 95% 45 færre - 96 mere)</p>			
<p>Alvorlige bivirkninger (Severe adverse events) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>5</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomsten af alvorlige bivirkninger</p>
<p>6 Vigtig</p>					
<p>Ventrikel arytmier (Ventricular arrhythmia) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Relative risiko 0.17 (CI 95% 0.01 - 4.01) Baseret på data fra 118 patienter i 2 studier.⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>25 per 1.000</p>	<p>4 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁷</p>	<p>Effekten af Amitriptylin på ventrikel arytmier er meget usikker</p>
<p>6 Vigtig</p>		<p>Forskel: 21 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre - 75 mere)</p>			
<p>Hypertension Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Relative risiko 3 (CI 95% 0.13 - 70.83) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studie.⁸ (Randomiserede studier)</p>	<p>0 per 1.000</p>	<p>0 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁹</p>	<p>Effekten af Amitriptylin på hypertension er meget usikker</p>
<p>6 Vigtig</p>		<p>Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>			
<p>Afhængighed (Addiction) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>10</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomsten af afhængighed</p>
<p>6 Vigtig</p>					

<p>Mundtørhed (Dry mouth) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 4.95 (CI 95% 1.72 - 14.24) Baseret på data fra 304 patienter i 5 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>20 per 1.000</p> <p>99 per 1.000</p> <p>Forskel: 79 mere per 1.000 (CI 95% 14 mere - 265 mere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹²</p>	<p>Amitriptylin øger muligvis forekomsten af mundtørhed i nogen grad</p>
<p>Forstoppelse (Constipation) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.31 (CI 95% 0.1 - 17.14) Baseret på data fra 106 patienter i 2 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>19 per 1.000</p> <p>25 per 1.000</p> <p>Forskel: 6 mere per 1.000 (CI 95% 17 færre - 307 mere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁴</p>	<p>Amitriptylin påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af forstoppelse i betydelig grad</p>
<p>Opkast (Vomiting) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3 (CI 95% 0.13 - 70.83) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>0 per 1.000</p> <p>0 per 1.000</p> <p>Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁶</p>	<p>Effekten af Amitriptylin på opkast er meget usikker</p>
<p>Sløvhed (Drowsiness) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 25 (CI 95% 1.55 - 403.99) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>0 per 1.000</p> <p>0 per 1.000</p> <p>Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁸</p>	<p>Effekten af Amitriptylin på sløvhed er meget usikker</p>
<p>Kvalme (Nausea) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.11 - 2.17) Baseret på data fra 228 patienter i 3 studier.¹⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>42 per 1.000</p> <p>21 per 1.000</p> <p>Forskel: 21 færre per 1.000 (CI 95% 37 færre - 49 mere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater²⁰</p>	<p>Effekten af Amitriptylin på kvalme er meget usikker</p>
<p>Svimmelhed (Dizziness) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.28 - 2.19) Baseret på data fra 158 patienter i 2 studier.²¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>100 per 1.000</p> <p>79 per 1.000</p> <p>Forskel: 21 færre per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist</p>	<p>Effekten af Amitriptylin på svimmelhed er meget usikker</p>

6 Vigtig		(CI 95% 72 færre - 119 mere)	effekttestimat, på grund af meget alvorlig risiko for bias ²²
Vægtøgning (Weight gain) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Relative risiko 3 (CI 95% 0.13 - 71.51) Baseret på data fra 158 patienter i 2 studier. ²³ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 0 per 1.000 Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁴ Effekten af Amitriptylin på vægtøgning er meget usikker
6 Vigtig			
Smerte (Pain) final Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: SMD baseret på VAS (0-10), VAS global pain (0-100), MPQ Baseret på data fra: 546 patienter i 11 studier. ²⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.48 lavere (CI 95% 0.74 lavere - 0.23 lavere)	Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁶ Amitriptylin medfører muligvis nogen forbedring af smerte
6 Vigtig			
Smerte (Pain) Change Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: VAS Skala: 0-100 Lavere bedre Baseret på data fra: 42 patienter i 1 studier. ²⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.5 lavere (CI 95% 1.33 lavere - 0.33 højere)	Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁸ Amitriptylin nedsætter muligvis intensiteten af smerte ved end of treatment
6 Vigtig			
Functionsevne (Function) final Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: HAQ Skala: 0-100 Lavere bedre Baseret på data fra: 122 patienter i 1 studier. ²⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.17 lavere (CI 95% 0.37 lavere - 0.03 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³⁰ Amitriptylin påvirker muligvis ikke funktionsevne i betydelig grad
7 Kritisk			
Livskvalitet (Quality of Life) final Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: SMD baseret på FIQ total. NHP, Baseret på data fra: 390 patienter i 7 studier. ³¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.21 lavere (CI 95% 0.42 lavere - 0 lavere)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ³² Amitriptylin påvirker sandsynligvis ikke livskvalitet i betydelig grad
9 Kritisk			
Træthed (Fatigue)	Målt med: SMD baseret på		Moderat Amitriptylin medfører

<p>final Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>global sleep quality, VAS, Baseret på data fra: 369 patienter i 8 studier.³³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.49 lavere (CI 95% 0.84 lavere - 0.15 lavere)</p>	<p>på grund af alvorlig risiko for bias³⁴</p>	<p>sandsynligvis nogen forbedring af fatigue ved behandlingsafslutning</p>
--	--	---	--	--

1. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Ginsberg 1996, de Zanette 2014, Goldenberg 1996, Goldenberg 1986, Heymann 2001_amt, Hannonen 1998, Kempnaers 1994, Heymann 2001_ntl, Carette 1995, Carette 1986, Braz 2013, Caruso 1987, Carette 1994, Scudds 1989. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Utilstrækkeligt skjult randomisering ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Braz 2013, Carette 1994, Carette 1986, Hannonen 1998, de Zanette 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Utilstrækkeligt skjult randomisering ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;
5. Systematisk oversigtsartikel [102] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Heymann 2001_ntl, Heymann 2001_amt. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
7. **Risiko for bias: Alvorlig** . Selektiv rapportering af outcome, Inkomplette data/eller Stort frafald, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
8. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Caruso 1987. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
9. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Mangelfuld generering af allokeringsskvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
10. Systematisk oversigtsartikel [102] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
11. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Caruso 1987, Goldenberg 1986, Ginsberg 1996, Heymann 2001_ntl, Heymann 2001_amt. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af effektmål ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
13. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Ginsberg 1996, Caruso 1987. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier, Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;
15. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Caruso 1987. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
16. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Selektiv rapportering af outcome, Inkomplette data/eller Stort frafald, Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringsskvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
17. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Caruso 1987. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference

brugt til interventionen .

18. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
19. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Heymann 2001_amt, Caruso 1987, Heymann 2001_ntl. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
20. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af effektmål ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
21. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Heymann 2001_amt, Heymann 2001_ntl. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
22. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af effektmål ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
23. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Heymann 2001_ntl, Heymann 2001_amt. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
24. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af effektmål ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
25. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Goldenberg 1996, Goldenberg 1986, Ginsberg 1996, Caruso 1987, Currence 1994, Currence 1986, Braz 2013, Currence 1995, Scudds 1989, Kempnaers 1994, Hannonen 1998. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
26. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
27. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: de Zante 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
28. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ;
29. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Currence 1994. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
30. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af effektmål, Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
31. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Heymann 2001_ntl, Heymann 2001_amt, Hannonen 1998, Goldenberg 1996, de Zante 2014, Currence 1994, Braz 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
32. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
33. Systematisk oversigtsartikel [102] med inkluderede studier: Kempnaers 1994, Hannonen 1998, Goldenberg 1996, Goldenberg 1986, Ginsberg 1996, Currence 1995, Currence 1994, Braz 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
34. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome, Utilstrækkeligt skjult randomisering ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

- [101] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 10: TCA - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [102] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 11: TCA - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [103] Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Uçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ, : [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Schmerz (Berlin, Germany) 2012;26(3):297-310
[Pubmed Journal](#)
- [104] Carette S., Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B., McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M., Koehler BE, Fam AG : Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis and Rheumatism 1994;37(1):32-40
- [105] Carette S., Oakson G., Guimont C., Steriade M. : Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 1995;38(9):1211-1217
- [106] Carette S., McCain GA, Bell DA, Fam AG : Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. Arthritis and Rheumatism 1986;29(5):655-659
- [107] Caruso I., Sarzi Puttini PC, Boccassini L., Santandrea S., Locati M., Volpato R., Montrone F., Benvenuti C., Beretta A. : Double-blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. The Journal of international medical research 1987;15(3):154-159
- [108] Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey JP : A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sustained-Release Amitriptyline in Primary Fibromyalgia. Journal of Musculoskeletal Pain 1996;4(3):37-47 [Link](#)
- [109] Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C. : A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 1996;39(11):1852-1859
- [110] Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. : A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 1986;29(11):1371-1377
- [111] Hannonen P, Malminiemi K., Yli-Kerttula U., Isomeri R., Roponen P. : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. British journal of rheumatology 1998;37(12):1279-1286
- [112] Heymann RE, Helfenstein M., Feldman D. : A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. Clinical and experimental rheumatology 2001;19(6):697-702
- [113] Kempnaers C., Simenon G., Vander Elst M., Fransolet L., Mingard P., de Maertelaer V., Appelboom T., Mendlewicz J. : Effect of an antidiuretic immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. Neuropsychobiology 1994;30(2-3):66-72
- [114] Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ : Amitriptyline for fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;
- [115] Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. : Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. The Journal of rheumatology. Supplement 1989;19 98-103
- [116] Braz AS, Morais LCS, Paula AP, Diniz MFFM, Almeida RN : Effects of Panax ginseng extract in patients with fibromyalgia: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.. Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999) 2013;35(1):21-8 [Pubmed](#)
- [117] de Zanette SA, Vercelino R., Laste G., Rozisky JR, Schwertner A., Machado CB, Xavier F., de Souza IC, Deitos A., Torres IL, Caumo W. : Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. BMC pharmacology & toxicology 2014;15 40-6511-15-40

Journal

13 - Serotonin og Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI). 2018

Fokuseret spørgsmål 11:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI)?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Der er evidens for at nogle antidepressiva har effekt ved neuropatiske smertetilstande – smertetilstande som er forårsaget af skade på det smerteførende nervesystem forårsaget af traumer eller sygdom. Generaliserede smerter i bevægeapparatet betragtes som en tilstand forårsaget af sensitisering af det centrale smerteførende nervesystem. Når antidepressiva anvendes som farmakologisk behandling til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, er det for at reducere symptomer og ikke for at behandle depression. Effekten synes dog at variere mellem de forskellige præparater, og arbejdsgruppen ønskede derfor at undersøge effekten af de præparater, der typisk anvendes i Danmark, herunder serotonin- noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI). SNRI har ikke indikation til behandling af smerter, og duloxetine er godkendt til behandling af neuropatiske smerter, men ikke til fibromyalgi. Anvendelsen af præparatet til patienter med generaliserede kroniske smerter er dermed "off-label", hvilket stiller særlige krav til information til patienten og dokumentation.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde duloxetine til smertelindring hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Der blev for det pågældende fokuserede spørgsmål kun søgt efter evidens vedrørende brugen af lægemidlerne duloxetine og venlafaxin. Mens der blev fundet flere studier som undersøger brugen af duloxetine, blev der kun fundet ét review som undersøgte effekten af venlafaxin [128]. I dette review indgik 4 kohorte studier, og et RCT i form af et abstract. Der er således ikke tilstrækkelig evidens til at konkludere på anvendeligheden af venlafaxin på generaliserede smertetilstande, hvorfor anbefalingen kun omhandler duloxetine.

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig. Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på at SNRI ikke har indikation til behandling af smerter, og duloxetine er godkendt til behandling af neuropatiske smerter, men ikke til fibromyalgi. Anvendelsen af præparatet til patienter med generaliserede kroniske smerter er dermed "off-label". Behandlingen med SNRI kan overvejes hvis øvrige anbefalede behandlingstiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Patienten gøres opmærksom på, at behandlingen med antidepressiva har til formål at reducere smerte og ikke at behandle depression.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Duloxetine viser nogen effekt på smerte, dog er behandlingen forbundet med bivirkninger i form af kvalme, mundtørhed, svimmelhed og træthed. Der er desuden erfaring med at duloxetine medfører en betydelig vægtøgning hos patienterne.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen er moderat.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det forventes at behandling med duloxetine er præferencefølsomt, eftersom nogle patienter sandsynligvis vil opponere mod bivirkningerne og mod at skulle behandles med antidepressiv medicin.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen blev der lagt vægt på, at der ses nogen effekt af duloxetine på smerte samt forekomst af bivirkninger i form af kvalme, mundtørhed, svimmelhed og træthed, hvorfor det bliver en svag anbefaling for anvendelsen af duloxetine til

generaliserede smerter.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Serotonin og noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI)
Sammenligning: Ingen behandling med SNRI

Sammenfatning**Litteratur**

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål vedrørende duloxetin, er et systematisk oversigtsartikel [125], hvorfra seks randomiserede forsøg er inkluderet [121][122][124][127][120][123]. I den supplerende søgning i forbindelse med opdateringen, blev der fundet et randomiseret forsøg [126].

Gennemgang af evidens

Ved opdateringen af dette fokuserede spørgsmål er tidsrammen for alle outcome blevet præciseret. For mere information, se afsnit: "Fokuserede spørgsmål".

Populationerne i de inkluderede studier består af patienter med generaliserede smertetilstande og patienter som opfylder ACR kriterierne for Fibromyalgi [99]. Interventionerne består af behandling med duloxetin.

Der blev ikke fundet nogen klinisk relevant effekt for de kritiske outcome funktionsevne og livskvalitet. Kvaliteten af de kritiske outcome er samlet set moderat grundet risiko for bias.

For de vigtige outcome, blev der fundet effekt for smerte, og der sås en mulig klinisk relevant effekt på frafald som følge af bivirkninger. Der var øget forekomst af mundtørhed, sløvhed, kvalme, forstoppelse, samt svimmelhed i nogen grad, og muligvis vægøgning

En stor del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [125], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Duloxetine		
Alvorlige bivirkninger (Serious adverse event) Ved behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.28 - 1.55) Baseret på data fra 2,356 patienter i 6 studier. ¹ (Randomiserede studier)	13 per 1.000 Forskel: 4 færre per 1.000 (CI 95% 9 færre - 7 mere)	9 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimat ²	Duloxetine påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige bivirkninger i betydelig grad
Frafald pga. bivirkninger	Relative risiko 1.61 (CI 95% 1.29 - 2.01) Baseret på data fra	92	148	Lav på grund af alvorlig risiko for	Duloxetine øger muligvis frafald grundet bivirkninger i nogen

<p>(Dropout due to adverse events) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>2,639 patienter i 7 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>per 1.000</p> <p>Forskel: 56 mere per 1.000 (CI 95% 27 mere - 93 mere)</p>	<p>per 1.000</p>	<p>bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater⁴</p>	<p>grad</p>
<p>Sløvhed (Somnolence) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.76 (CI 95% 1.89 - 4.02) Baseret på data fra 1,548 patienter i 4 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>48 per 1.000</p> <p>Forskel: 84 mere per 1.000 (CI 95% 43 mere - 145 mere)</p>	<p>132 per 1.000</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias⁶</p>	<p>Duloxetine øger sandsynligvis forekomsten af sløvhed i væsentlig grad</p>
<p>Svimmelhed (Dizziness) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.16 (CI 95% 1.16 - 4) Baseret på data fra 1,440 patienter i 3 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>38 per 1.000</p> <p>Forskel: 44 mere per 1.000 (CI 95% 6 mere - 114 mere)</p>	<p>82 per 1.000</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias⁸</p>	<p>Duloxetine øger sandsynligvis forekomsten af svimmelhed i nogen grad</p>
<p>Kvalme (Nausea) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.12 (CI 95% 2.28 - 4.27) Baseret på data fra 2,078 patienter i 5 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>82 per 1.000</p> <p>Forskel: 174 mere per 1.000 (CI 95% 105 mere - 268 mere)</p>	<p>256 per 1.000</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁰</p>	<p>Duloxetine øger sandsynligvis forekomsten af kvalme i væsentlig grad</p>
<p>Forstoppelse (Constipation) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.36 (CI 95% 2.32 - 4.87) Baseret på data fra 1,770 patienter i 4 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>43 per 1.000</p> <p>Forskel: 101 mere per 1.000 (CI 95% 57 mere - 166 mere)</p>	<p>144 per 1.000</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹²</p>	<p>Duloxetine øger sandsynligvis forekomsten af forstoppelse i væsentlig grad</p>
<p>Vægtøgning (Weight gain) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 6.51 (CI 95% 0.87 - 48.48) Baseret på data fra 520 patienter i 1 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>7 per 1.000</p> <p>Forskel: 39 mere per 1.000 (CI 95% 1 færre - 332 mere)</p>	<p>46 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater¹⁴</p>	<p>Duloxetine medfører muligvis vægtøgning</p>

<p>Mundtørhed (Dry mouth) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.89 (CI 95% 2 - 4.17) Baseret på data fra 1,770 patienter i 4 studier.¹⁵</p>	<p>45 per 1.000</p> <p>130 per 1.000</p> <p>Forskel: 85 mere per 1.000 (CI 95% 45 mere - 143 mere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁶</p>	<p>Duloxetine øger sandsynligvis forekomsten af mundtørhed i væsentlig grad</p>	
<p>Cardiopulmonale bivirkninger Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>17</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomsten af cardiopulmonale bivirkninger</p>	
<p>Konfusion (Confusion) Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>18</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomsten af konfusion</p>	
<p>Agitation Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>19</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomsten af agitation</p>	
<p>Smerte (Pain intensity) change Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: SMD baseret på FIQ pain, BPI</p> <p>Baseret på data fra: 2,474 patienter i 7 studier.²⁰</p> <p>(Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.28 lavere (CI 95% 0.38 lavere - 0.17 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias²¹</p>	<p>Duloxetine medfører sandsynligvis nogen forbedring af smerte</p>
<p>Functionsevne (Functional ability) change Ved behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Målt med: SF-36 physical function Skala: 0-100 Højere bedre</p> <p>Baseret på data fra: 2,238 patienter i 6 studier.²²</p> <p>(Randomiserede studier)</p>			<p>Forskel: MD 2.13 højere (CI 95% 0.46 højere - 3.79 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater²³</p>

9 Kritisk			
Livskvalitet (Quality of life) change Ved behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: Quality of life in depression scale, BPI (enjoyment of life) Lavere bedre Baseret på data fra: 513 patienter i 2 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.4 lavere (CI 95% 0.58 lavere - 0.22 lavere)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²⁵ Duloxetine medfører sandsynligvis nogen forbedring af livskvalitet
9 Kritisk			

1. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Arnold 2005, Arnold 2012, Arnold 2010, Murakami 2015, Chappell 2008, Russell 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Arnold 2010, Arnold 2005, Chappell 2008, Arnold 2012, Russell 2008, Murakami 2015, Arnold 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Chappell 2008, Arnold 2012, Russell 2008, Murakami 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Murakami 2015, Arnold 2010, Russell 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Russell 2008, Murakami 2015, Arnold 2010, Chappell 2008, Arnold 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
11. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Chappell 2008, Arnold 2010, Russell 2008, Murakami 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
13. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Russell 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ;
15. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Arnold 2010, Murakami 2015, Chappell 2008, Russell 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
16. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
17. Systematisk oversigtsartikel [119] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
18. Systematisk oversigtsartikel [119] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
19. Systematisk oversigtsartikel [119] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

20. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Arnold 2004, Russell 2008, Murakami 2015, Chappell 2008, Arnold 2012, Arnold 2010, Arnold 2005. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
21. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
22. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Russell 2008, Murakami 2015, Chappell 2008, Arnold 2012, Arnold 2010, Arnold 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
23. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
24. Systematisk oversigtsartikel [119] med inkluderede studier: Arnold 2004, Arnold 2005. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
25. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af effektmål ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

- [118] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 11: Duloxetine - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [119] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 12: SNRI - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [120] 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.. Journal of Rheumatology 2010;37(12):2578-2586 [Journal](#)
- [121] Arnold LM, Lu Y., Crofford LJ, Wohlreich M., Detke MJ, Iyengar S., Goldstein DJ : A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis and Rheumatism 2004;50(9):2974-2984 [Journal](#)
- [122] Arnold LM, Rosen A., Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S., Wernicke JF : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005;119(1-3):5-15 [Journal](#)
- [123] 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.. Clinical Journal of Pain 2012;28(9):775-781 [Journal](#)
- [124] Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C., Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. : A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. International journal of general medicine 2008;1 91-102
- [125] Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ : Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;1 007115 [Journal](#)
- [126] 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 Research & Therapy 2015;17 224 [Journal](#)
- [127] Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM : Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008;136(3):432-444 [Journal](#)

14 - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI). 2015

Fokuseret spørgsmål 12:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med antidepressiva med analgetisk effekt?

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er evidens for at nogle antidepressiva har effekt ved neuropatiske smertetilstande – smertetilstande som er forårsaget af skade på det smerteførende nervesystem forårsaget af traumer eller sygdom. Generaliserede smerter i bevægeapparatet betragtes som en tilstand forårsaget af sensitisering af det centrale smerteførende nervesystem. Når antidepressiva anvendes som farmakologisk behandling til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, er det for at reducere symptomer og ikke for at behandle depression. Effekten synes dog at variere mellem de forskellige præparater, og arbejdsgruppen ønskede derfor at undersøge effekten af de præparater, der typisk anvendes i Danmark; TCA og duloxetin. Arbejdsgruppen ønskede også at afklare om SSRI kunne have en rolle i behandlingen. SSRI har ikke indikation til behandling af smerter. Anvendelsen af præparatet er dermed "off-label", hvilket stiller særlige krav til information til patienten og dokumentation.

Svag Anbefaling

MOD

Tilbyd kun efter nøje overvejelse SSRI til smertelindring til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, da den smertestillende effekt er begrænset

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig.

Patienten gøres opmærksom på, at behandlingen med antidepressiva har til formål at reducere smerte og ikke at behandle depression.

På baggrund af pris og bivirkningsprofil foreslås det først at prøve effekten af tricykliske antidepressiva (TCA) og dernæst duloxetin. Den behandlingsansvarlige læge skal være opmærksom på at SSRI ikke har indikation til behandling af smerter. Anvendelsen af præparatet til patienter med generaliserede kroniske smerter er dermed "off-label". Behandlingen med SSRI kan overvejes hvis øvrige anbefalede behandlingstiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Ved SSRI ses lav til moderat effekt på smerte, men der rapporteres om bivirkninger i form af kvalme, seksuel dysfunktion, hovedpine og søvnproblemer.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen, der belyser effekten for SSRI er lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det forventes at behandling med antidepressiva er præference følsomt, eftersom nogle patienter sandsynligvis vil opponere mod bivirkningerne og mod at skulle have antidepressiv medicin.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Serotonin reuptake inhibitor (SSRI)
Sammenligning: Ingen behandling med SSRI

Sammenfatning

Blandt de inkluderede studier, der måler effekten af SSRI, har kun 1 studie haft funktionsevne som effektmål, og der ses ingen effekt. Der ses lav til moderat effekt på livskvalitet og smerte. Der er ikke effekt af SSRI på træthed, og der er øget dropout i interventionsgruppen. Endvidere rapporteres om øget forekomst af kvalme, sexuel dysfunktion, hovedpine og søvnproblemer i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	SSRI		
Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events)	Relative risiko 1.32 (CI 95% 0.58 - 3.02) ¹ (Randomiserede studier)	70 per 1.000	92 per 1.000	Lav Problemer med randomisering og blinding, bredt 95% CI ²	
Kvalme (Nausea)	Relative risiko 1.4 (CI 95% 0.82 - 2.4) Baseret på data fra 240 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	151 per 1.000	211 per 1.000	Lav Problemer med randomisering og blinding, bredt 95% CI ⁴	
Hovedpine (Headaches)	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.46 - 1.88) Baseret på data fra 200 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	360 per 1.000	338 per 1.000	Meget lav I2 >50%, Problemer med randomisering og blinding, bredt 95% CI ⁶	
Sexual dysfunktion (seksuel dysfunktion)	Relative risiko 9.51 (CI 95% 1.22 - 73.99) Baseret på data fra 158 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)			Moderat Problemer med randomisering og blinding ⁸	

Søvnproblemer (Sleep problems)	Relative risiko 1.21 (CI 95% 0.15 - 9.8) Baseret på data fra 210 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	95 per 1.000	115 per 1.000	Meget lav I2>50%, Problemer med randomisering og blinding, bredt 95% CI ¹⁰
Smerte (Pain) mean	Målt med: MD Baseret på data fra: 148 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.55 færre (CI 95% 0.97 færre - 0.14 færre)		Moderat Problemer med randomisering og blinding ¹²
Smerte (Pain) mean change¹³	Målt med: MDS Baseret på data fra: 362 patienter i 4 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.33 færre (CI 95% 0.76 færre - 0.09 mere)		Meget lav I2>50%, bredt 95% CI, Problemer med randomisering og blinding ¹⁵
Træthed (Fatigue)	Målt med: MDS Baseret på data fra: 193 patienter i 5 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.17 færre (CI 95% 0.46 færre - 0.11 mere)		Moderat Bredt 95% CI ¹⁷
Træthed (Fatigue) mean¹⁸	Målt med: MDS Baseret på data fra: 65 patienter i 2 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.13 færre (CI 95% 0.63 færre - 0.36 mere)		Lav Problemer med randomisering og blinding, bredt 95% CI ²⁰
Træthed (Fatigue) mean change²¹	Målt med: MDS Baseret på data fra: 128 patienter i 3 studier. ²² (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.19 færre (CI 95% 0.62 færre - 0.25 mere)		Lav Problemer med randomisering og blinding, bredt 95% CI ²³
Funktionsevne (Function)	Målt med: MD Baseret på data fra: 51 patienter i 1 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.7 færre (CI 95% 1.94 færre - 0.51 mere)		Lav I2 >50% Bredt 95% CI Kun 1 studie ²⁵
Livskvalitet (QOL)	Målt med: MDS Baseret på data fra: 208	Forskel: MD 0.47 færre (CI 95% 0.84 færre - 0.1 færre)		Moderat I2>50% ²⁷

<p>Livskvalitet (QOL) mean²⁸</p>	<p>patienter i 3 studier.²⁶ (Randomiserede studier)</p> <p>Målt med: MDS</p> <p>Baseret på data fra: 41 patienter i 1 studier.²⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0.57 færre (CI 95% 1.2 færre - 0.05 færre)</p>	<p>Moderat Bredt 95% CI, kun 1 studie³⁰</p>
<p>Livskvalitet (QOL) mean change³¹</p>	<p>Målt med: MDS</p> <p>Baseret på data fra: 208 patienter i 2 studier.³² (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0.47 færre (CI 95% 1.04 færre - 0.11 mere)</p>	<p>Lav I2>50%, bredt 95% CI³³</p>
<p>Smerte (Pain)</p>	<p>Målt med: MD</p> <p>Baseret på data fra: 362 patienter i 8 studier.³⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0.43 færre (CI 95% 0.72 færre - 0.14 færre)</p>	<p>Moderat Problemer med randomisering og blinding³⁵</p>

1. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [130], [135], [137], [131],
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomization and blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Problems with randomization and blinding ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [137], [131], [134], [135],
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomization and blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Problems with randomization and blinding ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [134], [135], [137],
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomization and blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Problems with randomization and blinding ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . I2 >50% Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [135], [131],
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomization and blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Problems with randomization and blinding ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [134], [135], [130],
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomization and blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Problems with randomization and blinding ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . I2 >50%, Wide 95% CI ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
11. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [137], [136], [130], [133],
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Problems with randomization and blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende**

overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .

13. mean change

14. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [132], [134], [131], [135],

15. **Risiko for bias: Alvorlig . Problems with randomization and blinding ; Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig . I²>50%, wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

16. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [132], [133], [131], [134], [135],

17. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

18. mean

19. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [133], [137],

20. **Risiko for bias: Alvorlig . Problems with randomization and blinding ; Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

21. mean change

22. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [134], [131], [132],

23. **Risiko for bias: Alvorlig . Problems with randomization and blinding ; Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

24. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [132],

25. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig . I² >50% Wide 95% CI Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

26. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [135], [133], [132],

27. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . I²>50% ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

28. mean

29. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [133],

30. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Wide 95% CI, Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

31. mean change

32. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [132], [135],

33. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . I²>50%, Wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

34. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [135], [136], [132], [137], [130], [133], [131], [134],

35. **Risiko for bias: Alvorlig . Problems with randomization and blinding ; Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

Referencer

[129] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 11: SSRI - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)

[130] Glaxo Protocol No ROF102100. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the safety and efficacy of controlled-release ropinirole (CR) (1–24 mg) administered once daily for 12 weeks in subjects with fibromyalgia. 2014(12 August 2014): [Link](#)

[131] Anderberg UM, Marteinsdottir I., von Knorring L. : Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. European journal of pain (London, England) 2000;4(1):27-35 [Journal](#)

[132] Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE : A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 2002;112(3):191-197 [Journal](#)

[133] Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C. : A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39(11):1852-1859

[134] Norregaard J., Volkmann H., Danneskiold-Samsøe B. : A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61(3):445-449 [Journal](#)

[135] Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S., Mannelli P., Peindl K., Beebe KL, Jiang W. : A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 2007;120(5):448-454 [Journal](#)

[136] Sencan S, Ayse Karan SA, Muslumanoglu L, Ozcan E, Berker E : A study to compare the therapeutic efficacy of aerobic exercise and paroxetine in fibromyalgia syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2004;17(2):57-61

[137] Wolfe F., Cathey MA, Hawley DJ : A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology* 1994;23(5):255-259 [Journal](#)

15 - Antikonvulsiva. 2015

Fokuseret spørgsmål 13:

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt (gabapentin og pregabalin)?

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er evidens for, at antikonvulsiva har effekt ved neuropatiske smertetilstande – smertetilstande som er forårsaget af skade på det smerteførende nervesystem forårsaget af traumer eller sygdom. Da generaliserede smerter i bevægeapparatet betragtes som en tilstand forårsaget af sensitisering af det centrale smerteførende nervesystem, ønskede arbejdsgruppen at belyse effekten af og bivirkninger forbundet med behandling med antikonvulsiva til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde gabapentin eller pregabalin til smertelindring hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Non-farmakologisk behandling i form af kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation og træning er ikke altid tilstrækkeligt effektiv. Derfor kan klinikerne komme i en situation, hvor farmakologisk behandling med henblik på smertelindring, bedring af livskvalitet og funktion, kan være nødvendig.

Behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt har ikke effekt på alle patienter, og mange er meget generet af bivirkninger.

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet er ofte meget følsomme overfor farmakologisk behandling, hvorfor behandlingen bør indledes med lave doseringer og langsom optitrering.

Den farmakologiske behandling og eventuel seponering bør revurderes jævnligt, i forhold til fortsat indikation og balance mellem effekt og bivirkninger.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der ses ikke en generel klinisk relevant effekt på smerter, men for begge præparater ses større andele af patienter, som opnår en 50 % reduktion af smerter i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Funktionsevne synes bedret af gabapentin, men ikke af pregabalin. Der ses høj forekomst af svimmelhed og dropout, på grund af at bivirkningerne er højere i interventionsgruppen end i kontrolgruppen for begge præparater.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen er moderat til høj.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens vurdering, at et flertal af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet vil tage imod et tilbud om at prøve behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt, med henblik på at afprøve om behandlingen har smertereducerende effekt med acceptable bivirkninger.

Andre overvejelser

På grund af den høje forekomst af svimmelhed bør patienter med faldrisiko i øvrigt ikke tilbydes behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt. Idet der er væsentlig forskel i pris, og eftersom der synes at være effekt på funktion, og en andel af patienterne har

relevant smertelindrende effekt af gabapentin, bør dette præparat afprøves for effekt før pregabalin.

Rationale

Der er givet en svag anbefaling for gabapentin, eftersom effekter på funktionsevne og smertereduktion kun bygger på et studie. Der er også givet en svag anbefaling for pregabalin, da det kun vil være en andel af patienterne, der vil opleve smertereduktion. For begge præparater rapporteres om bivirkninger. Arbejdsgruppen vurderer derfor, at det kan være relevant at give antikonvulsiva med analgetisk effekt som behandlingstilbud, men under nøje vurdering af effekt og bivirkninger.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
Intervention: Gabapentin
Sammenligning: Ingen behandling med gabapentin

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af dette fokuserede spørgsmål bestod af et Cochrane review [145]. I dette review indgik i alt fem studier [140][141][142][143][144] vedr. pregabalin til patienter med fibromyalgi og et studie [139] om gabapentin til patienter med fibromyalgi [139]. Supplerende søgninger identificerede ikke relevante studier vedr. behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet mere bredt (chronic widespread pain).

Der foreligger kun 1 RCT[139], hvor effekten af gabapentin til behandling patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet er undersøgt. Behandling med gabapentin havde stor effekt på funktionsevne og moderat generel effekt på smerte, idet 42,7 % i interventionsgruppen oplevede en 50 % smertereduktion, mens 26,7 % opnåede dette i kontrolgruppen. Dropout på grund af bivirkninger var ikke signifikant forskellig, men der var signifikant flere der rapporterede bivirkninger i form af svimmelhed i interventionsgruppen.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Gabapentin		
Smerte reduktion (Pain reduction) 50% 200 to 2400 mg/ d Gabapentin	Relative risiko 1.6 (CI 95% 1.01 - 2.53) ¹ (Randomiserede studier)	267 per 1.000	427 per 1.000		Moderat Kun 1 studie ²
Smerte reduktion (Pain reduction) 30% 200 to 2400 mg/ d Gabapentin	Relative risiko 1.65 (CI 95% 1.1 - 2.48) Baseret på data fra 150 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	307 per 1.000	507 per 1.000		Moderat Kun 1 studie ⁴

<p>Frafald pga. bivirkninger (Withdrawal due to adverse events)</p>	<p>Relative risiko 1.71 (CI 95% 0.71 - 4.11)⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>93 per 1.000</p>	<p>159 per 1.000</p>	<p>Moderat Kun 1 studie⁶</p>
<p>Svimmelhed (Dizziness)</p>	<p>Relative risiko 2.71 (CI 95% 1.21 - 6.07)⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>93 per 1.000</p>	<p>252 per 1.000</p>	<p>Moderat Kun 1 studie⁸</p>
<p>Funktion (Function)</p>	<p>Målt med: SMD Baseret på data fra: 119 patienter i 1 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.94 færre (CI 95% 1.32 færre - 0.56 færre)</p>		<p>Moderat Kun 1 studie¹⁰</p>
<p>Smerte (pain)</p>	<p>Målt med: SMD Baseret på data fra: 119 patienter i 1 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.49 færre (CI 95% 0.86 færre - 0.13 mere)</p>		<p>Moderat Kun 1 studie¹²</p>
<p>Træthed (Fatigue)</p>	<p>Målt med: SMD ¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.07 færre (CI 95% 0.43 færre - 0.28 mere)</p>		<p>Moderat Kun 1 studie, bredt 95% CI¹⁴</p>

1. . Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . Understøttende referencer: [140],
2. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .
3. . Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . Understøttende referencer: [140],
4. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .
5. . Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . Understøttende referencer: [140],
6. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .
7. . Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . Understøttende referencer: [140],
8. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Only 1

study ; **Publikationsbias:** Ingen betydelig .

9. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [140],
10. **Inkonsistente resultater:** Ingen betydelig . **Manglende overførbarehed:** Ingen betydelig . **Upræcist effekttestimat:** Alvorlig . Only 1 study ; **Publikationsbias:** Ingen betydelig .
11. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [140],
12. **Inkonsistente resultater:** Ingen betydelig . **Manglende overførbarehed:** Ingen betydelig . **Upræcist effekttestimat:** Alvorlig . Only 1 study ; **Publikationsbias:** Ingen betydelig .
13. . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [140],
14. **Inkonsistente resultater:** Ingen betydelig . **Manglende overførbarehed:** Ingen betydelig . **Upræcist effekttestimat:** Alvorlig . Only 1 study, Wide 95% CI ; **Publikationsbias:** Ingen betydelig .

Referencer

[138] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 12: Pregabalin - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)

[139] Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Welge JA, Bishop F., Stanford KE, Hess EV, Hudson JI : Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis and Rheumatism 2007;56(4):1336-1344 [Journal](#)

[140] Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U., Martin SA, Barrett JA, Haig G. : A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2008;9(9):792-805 [Journal](#)

[141] Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U., Pregabalin 1008-105 Study Group : Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism 2005;52(4):1264-1273 [Journal](#)

[142] Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H., Young JP, Martin SA, Sharma U. : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. The Journal of rheumatology 2008;35(3):502-514 [Journal](#)

[143] 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. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association 2013;23(6):1108-1115 [Journal](#)

[144] Pauer L., Winkelmann A., Arsenault P., Jespersen A., Whelan L., Atkinson G., Leon T., Zeiher B., A0081100 Investigators : An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. The Journal of rheumatology 2011;38(12):2643-2652 [Journal](#)

[145] Uceyler N., Sommer C., Walitt B., Hauser W. : Anticonvulsants for fibromyalgia.. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;10 010782 [Journal](#)

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet
- Intervention:** Pregabalin
- Sammenligning:** Ingen behandling med pregabalin

Sammenfatning

Behandling med pregabalin viste ikke generelt klinisk relevant effekt på smerte, men flere i interventionsgruppen (22,2 %) oplevede en smertereduktion på 50 %, mod 13,7 % i kontrolgruppen. Der sås ikke klinisk relevant effekt af pregabalin på funktionsevne. Dropout relateret til bivirkninger var højere i interventionsgruppen, sammenlignet med kontrolgruppen, og signifikant flere klagede over svimmelhed.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimer		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Pregabalin		
Smertereduktion (Pain reduction) 50%	Relative risiko 1.59 (CI 95% 1.33 - 1.9) ¹ (Randomiserede studier)	137 per 1.000	218 per 1.000	Høj	
		Forskel: 81 mere per 1.000 (CI 95% 45 mere - 123 mere)			
Smertereduktion (Pain reduction) 30%	Relative risiko 1.37 (CI 95% 1.22 - 1.53) ² (Randomiserede studier)	291 per 1.000	399 per 1.000	Høj	
		Forskel: 108 mere per 1.000 (CI 95% 64 mere - 154 mere)			
Frafald (Dropout)	Relative risiko 1.13 (CI 95% 1.01 - 1.26) ³ (Randomiserede studier)	282 per 1.000	319 per 1.000	Høj	
		Forskel: 37 mere per 1.000 (CI 95% 3 mere - 73 mere)			
Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events) pregabalin 150 mg	Relative risiko 1.19 (CI 95% 0.35 - 1.08) ⁴ (Randomiserede studier)	70 per 1.000	83 per 1.000	Moderat Kun 1 studie ⁵	
		Forskel: 13 mere per 1.000 (CI 95% 45 færre - 6 mere)			
Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events)	Relative risiko 1.68 (CI 95% 1.36 - 2.07) ⁶ (Randomiserede studier)	110 per 1.000	185 per 1.000	Høj	
		Forskel: 75 mere per 1.000 (CI 95% 40 mere - 118 mere)			

<p>Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events) 300 mg pregabalin</p>	<p>Relative risiko 1.54 (CI 95% 1.02 - 2.34)⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>104 per 1.000</p>	<p>160 per 1.000</p>	<p>Høj</p>
<p>Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events) Dropout 450 mg/d pregabalin</p>	<p>Relative risiko 2.02 (CI 95% 1.32 - 3.09) Baseret på data fra 917 patienter i 4 studier.⁸ (Randomiserede studier)</p>	<p>104 per 1.000</p>	<p>210 per 1.000</p>	<p>Høj</p>
<p>Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events) 600 mg/d Pregabalin</p>	<p>Relative risiko 2.53 (CI 95% 1.65 - 3.86)⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>112 per 1.000</p>	<p>283 per 1.000</p>	<p>Høj</p>
<p>Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to adverse events) 300 mg/d or 450 mg/d Pregabalin</p>	<p>Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.65 - 1.57)¹⁰ (Randomiserede studier)</p>	<p>136 per 1.000</p>	<p>137 per 1.000</p>	<p>Moderat Kun 1 studie¹¹</p>
<p>Svimmelhed (Dizziness)</p>	<p>Relative risiko 3.77 (CI 95% 3.06 - 8.28)¹² (Randomiserede studier)</p>	<p>93 per 1.000</p>	<p>351 per 1.000</p>	<p>Høj</p>
<p>Funktionsnedsættelse (Function)</p>	<p>Målt med: MD Baseret på data fra: 3,145 patienter i 5</p>	<p>Forskel: MD 0.01 færre (CI 95% 0.11 færre - 0.09 mere)</p>		<p>Høj</p>

	studier. ¹³ (Randomiserede studier)		
	Målt med: SMD		
Smerte (Pain)	Baseret på data fra: 3,252 patienter i 5 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.28 færre (CI 95% 0.35 færre - 0.2 færre)	Høj
	Målt med: SMD		
Træthed (Fatigue)¹⁵	Baseret på data fra: 3,195 patienter i 5 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.17 færre (CI 95% 0.25 færre - 0.09 færre)	Høj

- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [142], [144], [141], [143], [140],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [140], [143], [141], [144], [142],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [142], [143], [140], [144], [141],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [141],
- . **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [142], [144], [141], [143], [140],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [141], [140], [142], [144],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [144], [140], [141], [142],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [142], [140], [144],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [143],
- . **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Only 1 study ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [141], [142], [144], [140], [143],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [143], [144], [140], [142], [141],
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [142], [143], [144], [140], [141],
- . mean
- . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [143], [140], [141], [142], [144],

Referencer

- [138] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 12: Pregabalin - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [139] Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Welge JA, Bishop F., Stanford KE, Hess EV, Hudson JI : Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56(4):1336-1344 [Journal](#)
- [140] Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U., Martin SA, Barrett JA, Haig G. : A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(9):792-805 [Journal](#)
- [141] Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U., Pregabalin 1008-105 Study Group : Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52(4):1264-1273 [Journal](#)
- [142] Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H., Young JP, Martin SA, Sharma U. : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 2008;35(3):502-514 [Journal](#)
- [143] 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. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2013;23(6):1108-1115 [Journal](#)
- [144] Pauer L., Winkelmann A., Arsenault P., Jespersen A., Whelan L., Atkinson G., Leon T., Zeiher B., A0081100 Investigators : An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 2011;38(12):2643-2652 [Journal](#)
- [145] Uceyler N., Sommer C., Walitt B., Hauser W. : Anticonvulsants for fibromyalgia.. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;10 010782 [Journal](#)

16 - Baggrund

Generaliserede smerter i bevægeapparatet, også kaldet chronic widespread pain (CWP), er hyppigt forekommende med en estimeret prævalens på omkring 10 % [3][5][8][9]. Generaliserede smerter i bevægeapparatet er én af de hyppigste årsager til kontakt til almen praksis. En undersøgelse af kontaktmønsteret til almen praksis, viser, at 17 % af de 1356 patienter der henvendte sig i almen praksis en tilfældig dag og som udfyldte et spørgeskema, havde udbredte muskuloskeletale klager [161][162]. Blandt disse havde 9,8% patienter udbredte generaliserede muskuloskeletale smerter og påvirket funktionsevne og/eller livskvalitet i en eller anden grad (personlig kommunikation, udregnet til gruppen til 2015 udgaven, ikke publiceret tal).

Generaliserede smerter i bevægeapparatet adskiller sig både fra de kroniske lokaliserede smertetilstande ved smertens udbredelse, i den kliniske præsentationsform og konsekvenserne for det enkelte individ. Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet rapporterer højere smerteniveau, har færre smertefri perioder, og ofte er smerterne ledsaget af søvnforstyrrelser, træthed, og hukommelses- og koncentrationsbesvær. Generaliserede smerter i bevægeapparatet forårsager en generel nedsættelse af funktionsevnen, der som oftest påvirker den helbredsbedingede livskvalitet og daglige livsførelse [1][2]. Patientgruppen er dog heterogen, og de generaliserede muskuloskeletale smertetilstande udgør således et sværhedskontinuum fra lette gener, til svære og invaliderende tilstande. Målinger af funktionsevnen hos en gruppe kvinder med fibromyalgi rekrutteret fra specialafdeling viser, at denne målgruppe kan udvise betydeligt større funktionsevnenedsættelse end patienter med leddegigt, knæartrose, apopleksi og hjertesygdomme [1]. Generaliserede smerter i bevægeapparatet kan således også medføre social marginalisering og tab af erhvervsevnen [4][6]. Sygdommen er derfor forbundet med betydelige direkte såvel som indirekte samfundsøkonomiske omkostninger, herunder udgifter i forbindelse med sygefravær og tilkendelse af sociale ydelser [10]. Patienter med komplekse problemstillinger vil have brug for en koordineret indsats mellem sundhedsprofessionelle og socialrådgivere, idet de sociale aspekter i det samlede problemkompleks, og manglende social afklaring kan have en negativ indflydelse på sygdomsforløbet. Betegnelsen 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' er ikke dækkende for hvilken behandlingsmæssig indsats, den enkelte patient har behov for. Sygdommen er præget af store individuelle variationer både hvad angår symptombillede, påvirkning af daglig livsførelse og patientens sygdomsforståelse. Vurderingen af patienten bør derfor ikke alene baseres på en vurdering af patientens smerteintensitet, men på en individuel vurdering af patientens funktionsevne, herunder en vurdering af fysiske, psykologiske, emotionelle og sociale aspekter af smertetilstanden, og en vurdering af funktionsevne i forhold til aktivitet og deltagelse. Patientens pårørende udgør en basal og betydningsfuld del af den smerteramtes bio-psyko-sociale univers. De pårørendes forståelse, accept og håndtering af smertetilstanden har stor betydning for den smerteramte og influerer både direkte og indirekte på den smerteramtes egne smertehåndteringsstrategier.

Overordnet set er målet med behandling/rehabilitering, at hjælpe patienten til en optimal egenhåndtering af smertetilstanden, og at bedre funktionsevnen fysisk, psykisk og socialt. Funktionsevne og livskvalitet er således kritiske effektmål i samtlige fokuserede spørgsmål for denne retningslinje (se afsnittet "Fokuserede spørgsmål"). Arbejdsgruppen har valgt at funktionsevne udtrykkes mest relevant med redskaber, der undersøger og evaluerer patientens evne til at udføre og/eller deltage i hverdagsopgaver/aktivitet. Når begrebet funktionsevne anvendes i denne retningslinje, er det således et udtryk for patientens funktionsevne relateret til komponenter indenfor aktivitet og deltagelse i hverdags- og arbejdslivet. Således betragtes redskaber, der evaluerer kroppens funktioner og anatomi (f.eks. nedsat styrke, bevægelighed, udholdenhed mm.), ikke som egnede til at beskrive funktionsevne i denne retningslinje.

Begrebet "generaliserede smerter i bevægeapparatet" er valgt som betegnelse i denne retningslinje. Generaliserede smerter i bevægeapparatet er en tilstand, der alene betegner patientens oplevelser (diffust udbredte smerter i store dele af bevægeapparatet), som ikke kan forklares med andet end hypoteser om ændringer i centralnervesystemet. I følge WHO, klassificeres smerter hvor der ikke er en vævsbaseret patologi, som forklarer smerterne, som primære, kroniske smerter [159]. Den Internationale Association for the Study of Pain (IASP), definerer smerter som en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, og et multidimensionalt subjektivt fænomen der altid indeholder en sensorisk og en affektiv dimension, som ikke nødvendigvis er forbundet med vævsskade [160] Smerterne som patienterne oplever skal ikke defineres som psykiske, men derimod skal smerter med eller uden påviselig vævsskade, anerkendes som fysiske smerter. Patienter med fibromyalgi og "chronic widespread pain" er omfattet af retningslinjen.

Der er aktuelt ikke konsensus om, hvilken diagnosebetegnelse der skal anvendes til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Der anvendes derfor forskellige diagnoser afhængigt af speciale, forskningstradition og den enkelte læges præferencer. Det er vigtigt at understrege, at disse diagnosebetegnelser i vid udstrækning dækker over det samme fænomen. Denne varierede diagnosepraksis kan forekomme uhensigtsmæssig og kan være problematisk for patienter, sundhedsprofessionelle og for optimal udnyttelse af ressourcer. Arbejdsgruppen vurderer, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt, ud fra litteraturen eller klinisk praksis, at komme med en anbefaling af en bestemt betegnelse eller bestemte diagnosekriterier. Dog er der enighed om, at betegnelsen 'generaliserede smerter i bevægeapparatet' er dækkende som overordnet betegnelse, men er mindre egnet som egentlig diagnosebetegnelse.

Patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet får i dag følgende diagnoser med tilhørende koder i henholdsvis ICD-10 og ICPC:
Fibromyalgi, DM79.7
Andre kroniske smerter, DR522
Kroniske smerter UNS, DR522A
Simple langvarige eller kroniske ikke-maligne smerter, DR522D
Komplekse langvarige eller kroniske ikke-maligne smerter, DR522E

Somatoform smertetilstand, DF454
Udifferentieret somatoform tilstand, DF451
Somatoform tilstand, DF450
Kroniske smerter UNS DR522A
Vedvarende somatoform smertetilstand DF454
Bodily Distress Syndrome, muskuloskeletal type F45.1(Forskningskode)

Det er vigtigt at understrege, at arbejdsgruppen, på trods af denne usikkerhed om diagnosebegreber, er enig om, at generaliserede smerter i bevægeapparatet er en reel sygdom. Der er også enighed om, at den tilgrundliggende årsag til tilstanden ikke kendes, og at årsagen er multifaktoriel, hvor både biologiske og psykosociale faktorer kan indgå.

Der er i søgningen efter evidens til besvarelse af retningslinjens fokuserede spørgsmål søgt systematisk efter litteratur omhandlende patienter med fibromyalgi og generaliserede smerter i bevægeapparatet (CWP) (se afsnittet "Søgebeskrivelse"). Af søgningen fremgår det, at den tilgængelige evidens primært omhandler patienter, der opfylder 1990-ACR kriterierne for fibromyalgi [158]. Ved henvisning til disse studier vil patienterne blive benævnt som værende patienter med fibromyalgi. Når der i denne retningslinje i øvrigt refereres til patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet (CWP), er patienter med fibromyalgi inkluderet.

Patientdefinitioner

Patienter med fibromyalgi er den mest undersøgte og dermed bedst karakteriserede, undergruppe af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, og de repræsenterer formentlig yderpunktet i et sådant smertekontinuum i baggrundsbefolkningen [146]. Fibromyalgi er, næstefter slidigt, den hyppigst forekommende reumatologiske sygdom med en prævalens på 2 % til 8 % [152][155][157]. Der eksisterer internationalt anerkendte sygdomskriterier for fibromyalgi udviklet af 'the American College of Rheumatology' (ACR) i 1990 [158]. Ifølge 1990-ACR kriterierne, der primært er udviklet til forskningsbrug, klassificeres patienten som havende fibromyalgi på baggrund af CWP af mere end 3 måneders varighed og smertereaktion i mindst 11 af 18 forud definerede tender points ved klinisk undersøgelse. Ifølge 2010 kriterierne [164] og de reviderede 2016 [165] kriterierne, der er udviklet til diagnostisk brug, klassificeres patienten på baggrund af ledsagesymptomernes sværhedsgrad (Symptom Severity (SS scale)), samt på baggrund af smerteudbredelse (Widespread Pain Indeks (WPI)). WPI scoren anvendes til at karakterisere fibromyalgi, og korrelerer stærkt med fund ved tender point undersøgelsen (antal tender points). SS scoren karakteriserer symptombilledet og identificerer bedst patienter diagnosticeret med ACR klassifikationskriterierne.

Der findes også en klassifikation af generaliserede smerter i bevægeapparatet, som primært er udviklet til brug i epidemiologiske studier, og hvor personer identificeres med generaliserede smerter i bevægeapparatet, hvis de har smerter i mindst to sektioner (f.eks. over- og underarm), i to kontralaterale ekstremiteter samt aksialt [151]. Patientgruppen kan også defineres ved Bodily Distress Syndrome (BDS) af muskuloskeletal type eller af multiorgantype [148]. Ved BDS af muskuloskeletal type har patienten mindst tre af følgende muskuloskeltale symptomer: smerter i arme eller ben, muskelsmerter eller -ømhed, ledsmerter, følelse af lammelse eller lokaliseret kraftnedsættelse, rygsmerter, smerter, som flytter sig fra sted til sted, ubehagelig dødhedsfølelse eller paræstesier. Ved BDS af multiorgantype er der symptomer fra flere af følgende kategorier; kardiopulmonale/autonome, gastrointestinale, bevægeapparat eller almene symptomer [14].

Ikke alle patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet opfylder ACR tender point kriteriet for fibromyalgi. Både ætiologi og patogenese ved generaliserede smerter i bevægeapparatet er ufuldstændigt kortlagt, men hos undergruppen, der opfylder 1990-ACR klassifikationskriterierne for fibromyalgi, peger forskningen på en tilgrundliggende abnorm smerteregulering, der bl.a. omfatter central sensibilisering (øget smertefølsomhed i centralnervesystemet), og dysfunktion af de smertemodulerende systemer (smertehæmmende og smertefremmende systemer). I overensstemmelse hermed har de mest konsistente objektive fund hos fibromyalgipatienter været dem, der involverer smertesystemet, for eksempel påvisning af generelt nedsatte tryksmertetærskler og ændringer i hjernens forarbejdning af smertefulde stimuli visualiseret med forskellige billeddannende teknikker, herunder funktionel MR-scanning [154].

Prognose

Det kan være væsentligt for lægen, der betegner en tilstand 'generaliserede smerter i bevægeapparatet', at kunne udtale sig om, hvad dette kan betyde for patienten, herunder prognose i forhold til patientens samlede livssituation. Det kan være relevant at drøfte prognose i forhold til elementerne i ICF (krop, aktivitet og deltagelse).

Der synes ikke at være signifikant forøget mortalitet hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet (MMR 1.22 (95 % CI 0.93-1.60)). Dette konkluderes i et nyere systematisk review [153]. Konklusionen bygger på metaanalyser af fem studier, hvori der dog var høj heterogenitet mellem studierne. Det er kendetegnende for mange af de inkluderede studier, at ujusterede analyser viser sammenhæng mellem generaliserede smerter i bevægeapparatet og mortalitet, men at sammenhængen reduceres eller forsvinder ved konfounderkontrol, særligt i studier hvor livsstilsfaktorer inkluderes i analyserne.

En norsk kohorteundersøgelse fulgte 214 kvinder, som i en befolkningsundersøgelse rapporterede smerter og efterfølgende blev interviewet, undersøgt og genundersøgt efter 5,5 år [149]. Kvinderne blev inddelt i de med ikke-kroniske recidiverende smerter (21 %), kroniske regionale smerter (32 %), kroniske multifokale smerter (20 %), og kroniske generaliserede smerter (27 %). Efter 5,5 år havde omkring halvdelen af kvinderne med ikke-kroniske eller kroniske regionale smerter ikke fået det værre. Til gengæld viste undersøgelsen en stigning i antallet af

kvinder med generaliserede smerter i bevægeapparatet (38 %), og særligt blandt kvinder med kroniske multifokale smerter ved baseline. 11 af 39 kvinder, som ved baseline opfyldte kriterier for fibromyalgi, opfyldte ikke disse kriterier ved opfølgning. I en engelsk populationsbaseret spørgeskemaundersøgelse, hvor patienter i almen praksis blev spurgt til forekomst af smerter (ingen smerter, regionale smerter og generaliserede smerter), og fulgt op efter 7 år, rapporterede ca. 10 % af patienterne generaliserede smerter [8]. Ca. en tredjedel af de, som havde generaliserede smerter ved baseline, havde det også ved follow-up, mens kun 15 % var uden smerter. Generaliserede smerter var i højere grad persisterende blandt ældre, som samtidig rapporterede træthed. En amerikansk undersøgelse af 1.555 patienter med fibromyalgi, fulgt i op til 11 år, viste, at der ikke generelt blev fundet en forbedring af patienternes træthed, livskvalitet eller funktionsevne over tid. Dog oplevede ca. 25 % smertereduktion over tid, heraf 10 % en betydelig reduktion [156].

Organisering af behandlingen og udredning.

Da patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet dels udgør et bredt kontinuum, og behandles af mange faggrupper og specialer på tværs af sektorer, er det fundet nødvendigt, at denne NKR omfatter et kort afsnit om hensigtsmæssig organisering af indsatsen for patientgruppen.

Det er vigtigt at behandlingen tilpasses den enkelte patient og dennes problemstilling. Det er derfor vigtigt, at alle parter i såvel primær- som sekundærsektor, har tilstrækkelig viden om generaliserede smerter i bevægeapparatet til at kunne forstå patienten på trods af manglende patologisk forklaring.

Langt hovedparten af behandlingen skal ligge i primærsektoren. Det er vigtigt at lægen skelner mellem almindeligt forekommende gener og behandlingskrævende sygdom. Herved mindskes sygeliggørelse af patienten og/eller kronificering af tilstanden. De lette og moderat svære ukomplicerede tilfælde kan kræve opfølgning ved egen læge evt. kombineret med et samtaleforløb, forløb hos fysioterapeut eller lignende. Ved de moderat svære komplicerede tilfælde, vil det ofte være en fordel at inddrage en specialist efter en samarbejdsmodel. Det kan være i form af, at den praktiserende læge rådfører sig med specialisten, at lægen kan få en specialist vurdering med et behandlingsforslag, eller at der aftales et egentligt fælles behandlingsforløb. Ved de sværest kronisk syge og komplicerede tilfælde, vil behandling i specialiseret regi i form af en multifacetteret og dermed multidisciplinær indsats, der er tilpasset patientens problemstilling, ofte være nødvendig.

En MTV om muligheder for tidlig målrettet indsats til smertepatienter beskriver den aktuelle organisering som en serieel samarbejdsmodel [7]. Der identificeres to modeller for mulig fremtidig organisering, henholdsvis stratificeret behandling på baggrund af risikovurdering og integreret hierarkisk behandling (stepped care). Der findes ikke studier af modellernes økonomiske og kliniske effekt i forhold til en tidlig og målrettet indsats til smertepatienter.

Nedenfor beskrives en mulig ramme for organisering, som primært har til formål at illustrere, hvor retningslinjens anbefalinger kan finde anvendelse. Behandlingsindsatsen kan graderes efter et såkaldt 'stepped care princip', som har til formål at tilpasse omfanget og intensiteten i behandlingsindsatsen efter den enkelte patients behov (figur 1). Denne metode har vist sig effektiv ved behandling af depression og kroniske tilstande [150]. Med kompliceret eller kompleks menes både faglig, behandlings- eller udredningsmæssig kompleksitet og organisatorisk kompleksitet, f.eks. når patienten går i udredning/behandling flere steder samtidig, har været indlagt på mange forskellige afdelinger og/eller er i forløb i det sociale system. Det er væsentligt her at påpege, at en stepped care model ikke indebærer at patienten altid starter på trin 1 og bevæger sig opad. Derimod indplaceres patienten på det lavest relevante trin baseret på en helhedsvurdering af patienten. Arbejdsgruppen er bevidst om at behovet og ønsket om kognitiv adfærdsterapi i henhold til nedenstående model, vil være individuelt og præferencefølsomt.



Figur 1. En 'stepped care model' for behandling af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet.

I en stepped care model er det vigtigt, at der findes specialiseret funktioner med den nødvendige ekspertise, der kan varetage opgaven og samarbejde med primærsektoren. Der er i arbejdsgruppen enighed om, at nødvendige eksperter bør kunne håndtere fysiske/somatiske/kognitive og psykologiske/psykiatriske og socialfaglige udfordringer.

Den praktiserende læge er nøglefiguren i udredning, diagnostik og behandlingsindsats overfor patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Det er derfor vigtigt, at den praktiserende læge har den fornødne viden og færdigheder relateret til et sådan udrednings- og behandlingsforløb. De generelle behandlingsprincipper, der skal anvendes i almen praksis i forhold til behandling af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, er i høj grad gældende for alle patienter, som præsenterer sig i praksis med symptomer, der påvirker livskvalitet og funktionsevne, hvor der ikke ses somatisk påviselige forandringer (såkaldt funktionelle lidelser). Det drejer sig særligt om at udrede og behandle ud fra en biopsykosocial model, som Dansk Selskab for Almen Medicin i 2013 har publiceret en retningslinje om [147]. Læger under uddannelse til speciallæger i almen medicin modtager i forbindelse med deres uddannelse undervisning i de principper, der er beskrevet i vejledningen, herunder TERM-modellen [14]. Nogle praktiserende læger har endvidere erhvervet sig ekspertise i kognitiv adfærdsterapi eller andre psykoterapi former, som kan anvendes, såfremt de tilpasses patient gruppen.

17 - Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder patientgruppen med generaliserede smerter i bevægeapparatet og skal tage stilling til diagnostik, udredning, behandling og rehabilitering af denne patientgruppe. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for generaliserede smerte i bevægeapparatet, hvis sådanne eksisterer. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje. Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør til at udbrede kendskabet til retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på konferencer og årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Det blev eksempelvis foreslået af arbejdsgruppen, at retningslinjen kunne indgå i undervisningen for praktiserende læger i forbindelse med den igangværende udvidelse af smertecentre under et satspuljeprojekt samt undervisningen i forbindelse med vejledningen om funktionelle lidelser. Information om retningslinjen kan endvidere formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af national klinisk retningslinje for generaliserede smerter i bevægeapparatet er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Sundhedsstyrelsen har udgivet en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering, som er tilgængelig på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden publicering af den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer under udvikling.

18 - Monitorering

Der eksisterer ikke en klinisk database vedr. generaliserede smerter i bevægeapparatet. Der er således behov for forskningsprojekter til opsamling af relevante data. Arbejdsgruppen foreslog eksempelvis audits vedr. henvisningsmønstre og henvisnings-delay i almen praksis.

Arbejdsgruppen foreslog endvidere følgende indikatorer:

- Antal patienter diagnosticeret med én af de nævnte diagnoser, udvikling i brug af de forskellige diagnoser, og varighed fra debut af symptomer til diagnostisk afklaring
- Antal kontakter til speciallæge mv. i udredningsfasen
- Antal patienter, der er kommet i arbejde, eller er socialt afklarede
- Medicinforbrug

19 - Opdatering og videre forskning

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet. Litteratursøgningen til denne retningslinje har dels afdækket områder med fravær af evidens, dels områder hvor evidensen har en del metodiske svagheder.

Generelt mangler der viden om hvordan patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet kan afgrænses, og det synes uhensigtsmæssigt at denne patientpopulation fremkommer under forskellige diagnosekoder. Der er behov for konkrete redskaber til, hvordan man i praksissektoren hurtigere kan udrede patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, således at udredningsforløbet forkortes, og relevant behandling og rehabiliteringsindsats hurtigere igangsættes.

Der er i litteraturen enighed om, at patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet udgør en heterogen gruppe, eftersom måden hvorpå sygdommen opleves og håndteres er individ og kontekstafhængig. Der er mangel på studier, der beskæftiger sig med at subgruppere patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Formålet med at subgruppere denne population er at imødekomme eksisterende heterogenitet, således at mere homogene subgrupper af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes relevant og målrettet intervention. Dette vil muligvis bedre omfanget af deltagelse og fastholdelse af patienterne i behandlings- og rehabiliteringsforløb. Endvidere er det bekymrende, at betydelige effekter af interventioner kan forsvinde i studier, der måler effekt på gennemsnitsværdier, når patientgruppen synes heterogen. Der er generelt mangel på metodisk stærke interventionsstudier, både monofaglige (eks. ergoterapeutiske og arbejdsmedicinske) og multidisciplinære. De metodiske svagheder fremkommer ofte i forbindelse med randomisering og blinding af patienter. Arbejdsgruppen oplever endvidere, at evidensen på området omhandlende multidisciplinær intervention er mangelfuldt beskrevet, i forhold til om det multidisciplinære team arbejder med en interdisciplinær tilgang. Arbejdsgruppens kliniske erfaring er, at den interdisciplinære tilgang styrker kvaliteten af rehabiliteringsindsatsen, og der opfordres derfor til at tydeliggøre, hvordan multidisciplinære teams samarbejder for at målrette rehabiliteringen til patienternes individuelle behov.

Funktionsevne, forstået som patientens evne til at udføre opgaver relateret til aktivitet og deltagelse, har været et kritisk effektmål for denne retningslinje. Litteraturgennemgangen afspejler dog, at dette effektmål ofte ikke inkluderes i forskningsstudier. Når mål for funktionsevne inkluderes, evalueres det ofte med redskaber, der synes at have betydelige psykometriske begrænsninger, og den langsigtede effekt evalueres kun sjældent. Det er derfor arbejdsgruppen anbefaling, at der forskes mere i udviklingen af psykometrisk stærke instrumenter til måling af funktionsevne, og at effekten af interventioner også måles med sådanne instrumenter på kort og lang sigt. Denne anbefaling understøttes også af referencegruppen, som tillagde funktionsevne i hverdagen stor betydning.

Der foreligger ikke evidens for indsatser, hvori der arbejdes med aktivitet og deltagelse i hverdagslivet (PICO 4) og indsatser rettet mod arbejdspladsfastholdelse (PICO 6), hvorfor anbefalingen for disse fokuserede spørgsmål bygger på konsensus i arbejdsgruppen. Begge indsatsområder er vægtet som betydningsfulde af reference- og arbejdsgruppen, og det anbefales derfor, at der forskes i udvikling og effektmåling af sådanne indsatser. Størstedelen af den tilgængelige evidens er genereret på baggrund af patienter, der opfylder 1990 ACR kriterierne for fibromyalgi[99]. Der mangler således viden om effekten af interventioner appliceret på patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, der ikke opfylder disse ACR kriterier, men som oplever tilsvarende problemstillinger.

20 - Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til "Metodehåndbogen - model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer", som findes på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Overvejelser om effektstørrelser

Effektestimater er vurderet statistisk signifikante hvis $p < 0,05$. Signifikansniveauet kan også aflæses, ud fra hvorvidt 95 % konfidensintervallet indeholder værdien for ingen effekt. For effektmålene relativ risiko og odds ratio vil dette være 1, for gennemsnitlige forskelle og standardiserede gennemsnitlige forskelle (SMD) vil dette være 0.

Effektestimater er også vurderede med hensyn til, om de er klinisk relevante. I de tilfælde, hvor der er anvendt en standardiseret gennemsnitlig forskel, er følgende vejledning anvendt: 0,2 lille effekt, 0,5 mellem effekt og 0,8 stor effekt. Effekter under 0,2 er ikke blevet anset som klinisk relevante.

21 - Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

Hvilke retningslinjer foreslås ved udredning af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at dette fokuserede spørgsmål ikke skal opdateres i 2018.

Fokuseret spørgsmål 2

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes superviseret fysisk træning, som varetages af en sundhedsprofessionel?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at dette fokuserede spørgsmål ikke skal opdateres i 2018.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Superviseret og individualiseret træning

Sammenligning/referencestandard: Kontrolgruppen er instrueret men har ikke modtaget et superviseret træningsforløb

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Vigtigt
Træthed	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt
Arbejdsfastholdelse/sygefravær	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 3

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes kognitiv adfærdsterapi i form af kognitiv terapi?

2015- formulering: Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes kognitiv adfærdsterapi i form af Cognitive Behavioural Therapy (CBT) eller Acceptance and Commitment Therapy (ACT)?

Baggrund for valg af opdatering:

Baggrunden for opdatering er, at arbejdsgruppen vurderer at der er kommet ny litteratur på området.

I 2015 udgaven blev der defineret 2 kritiske effekt mål: Funktionsevne (aktivitet og deltagelse) og livskvalitet. I forbindelse med opdateringen blev der defineret 3 kritiske effektmål: Funktionsevne (aktivitet og deltagelse); ved endt behandling, livskvalitet; længste opfølgning under 6 måneder, og smerter; ved endt behandling. Rationalet for at inkludere smerter som kritisk effektmål, var for at vise at CBT og ACT behandlingerne er specifikt målrettet patienter med kroniske generaliserede smerter. Rationalet for at have livskvalitet; længste opfølgning under 6 måneder (i stedet for ved endt behandling), som kritisk effektmål, var at der ikke kan forventes en umiddelbar effekt på livskvalitet efter behandling, men at effekten kan forventes at opnås over tid. Derudover slettes depression, angst og katastrofetænkning som effektmål for at gøre plads til andre relevante effektmål.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: kognitiv terapi (CBT eller ACT)

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ved endt behandling	Kritisk
Livskvalitet	Længste opfølgning under 6 måneder	Kritisk
Smerter	Ved endt behandling	Kritisk
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Længste opfølgning under 6 måneder	Vigtigt
Livskvalitet	Ved endt behandling	Vigtigt
Smerter	Længste opfølgning under 6 måneder	Vigtigt
Frafald	Ved endt behandling	Vigtigt
Arbejdsfastholdelse/sygefravær	Længste opfølgning under 6 måneder	Vigtigt
Skadevirkninger/Adverse events	Ved endt behandling	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 4

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes indsatser, hvori der anvendes strategier, der retter sig mod aktivitet og deltagelse i hverdagslivet?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at dette fokuserede spørgsmål ikke skal opdateres i 2018.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Genoprettende eller kompenserende intervention, hvori der fokuseres på aktivitet og deltagelse i hverdagen.

Sammenligning/referencestandard: Standard behandling

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Vigtigt
Træthed	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt

Arbejdsfastholdelse/sygefravær	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 5

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes patientuddannelse?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at dette fokuserede spørgsmål ikke skal opdateres i 2018.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Videndeling, patientundervisning/-uddannelse og individuelt tilpasset information.

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Vigtigt
Katastrofetænkning	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt
Arbejdsfastholdelse/sygefravær	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 6

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes indsatser rettet mod arbejdsfastholdelse?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at ikke opdatere dette fokuserede spørgsmål.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Interventioner hvori der kompenseres for funktionsnedsættelser, der påvirker arbejdsevnen.

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Effekt mål	Effekt mål	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk

Arbejdsfastholdelse/sygefravær	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Vigtigt
Træthed	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 7

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes en koordineret multidisciplinær indsats?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at ikke opdatere dette fokuserede spørgsmål.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Mindst to fagdiscipliner

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Vigtigt
Træthed	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt
Arbejdsfastholdelse/sygefravær	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 8

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med opioider med dual action?

Baggrund for valg af opdatering:

Baggrunden for opdateringen er, at arbejdsgruppen vurderer at der er behov for en præcisering af det pågældende spørgsmål samt en ny søgning, hvor der skal revideres i søgeord. Det oprindelige spørgsmål omhandlede brugen af tramadol og stærke opioider. I henhold til metoden vil dette spørgsmål blive delt i to separate fokuserede spørgsmål, samt blive præciseret til at omhandle brugen af opioider med og uden dual action. Smerter ændres fra kritisk effekt mål til vigtigt, da det for patienter med kroniske smerter har en større betydning at opnå bedring i funktionsevne og livskvalitet, end reduktion i smerter. Tidsrammen for alle effekt mål er ved endt behandling

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Behandling med opioider med dual action

Sammenligning/referencestandard: Placebo/ingen behandling med opioider med dual action

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ved endt behandling	Kritisk
Livskvalitet	Ved endt behandling	Kritisk
Smerter	Ved endt behandling	Vigtigt
Træthed	Ved endt behandling	Vigtigt
Frafald	Ved endt behandling	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ved endt behandling	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 9

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med opioider uden dual action?

Baggrund for valg af opdatering:

Baggrunden for opdateringen er, at arbejdsgruppen vurderer at der er behov for en præcisering af det pågældende spørgsmål samt en ny søgning, hvor der skal revideres i søgeord. Det oprindelige spørgsmål omhandlede brugen af tramadol og stærke opioider. I henhold til metoden vil dette spørgsmål blive delt i to separate fokuserede spørgsmål, samt blive præciseret til at omhandle brugen af opioider med og uden dual action. Smerter ændres fra kritisk effekt mål til vigtigt, og tidsrammen for alle effekt mål er ved endt behandling

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Opioider uden dual action

Sammenligning/referencestandard: Placebo / Ingen behandling med opioider uden dual action.

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ved endt behandling	Kritisk
Livskvalitet	Ved endt behandling	Kritisk
Smerter	Ved endt behandling	Vigtigt
Træthed	Ved endt behandling	Vigtigt
Frafald	Ved endt behandling	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ved endt behandling	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 10

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med Tricycliske antidepressiva (TCA)?

2015-formulering: Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med antidepressiva med analgesisk effekt?

Baggrund for valg af opdatering:

Arbejdsgruppen vurderer at der er behov for en præcisering af det pågældende spørgsmål samt en ny søgning, hvor der skal revideres i søgeord. Det oprindelige PICO omhandlede brugen af SSRI, SNRI og TCA. I henhold til metoden skulle denne blive delt i tre separate fokuserede spørgsmål. Det blev dog besluttet kun at opdatere PICO vedrørende TCA og SNRI.

Smerter ændres fra kritisk effektmål til vigtigt, og tidsrammen for alle effektmål er ved endt behandling.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Behandling med Tricycliske antidepressiva (TCA)

Sammenligning/referencestandard: Placebo / ingen behandling med TCA

Effektmål	Tidsamme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ved endt behandling	Kritisk
Livskvalitet	Ved endt behandling	Kritisk
Smerter	Ved endt behandling	Vigtigt
Træthed	Ved endt behandling	Vigtigt
Frafald	Ved endt behandling	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ved endt behandling	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 11

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)?

2015-formulering: Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med antidepressiva med analgesisk effekt?

Baggrund for valg af opdatering:

Arbejdsgruppen vurderer at der er behov for en præcisering af det pågældende spørgsmål samt en ny søgning, hvor der skal revideres i søgeord. Det oprindelige PICO omhandlede brugen af SSRI, SNRI og TCA. I henhold til metoden skulle denne blive delt i tre separate fokuserede spørgsmål. Det blev dog besluttet kun at opdatere PICO vedrørende TCA og SNRI.

Smerter ændres fra kritisk effektmål til vigtigt, og tidsrammen for alle effektmål er ved endt behandling.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)

Sammenligning/referencestandard: Placebo / ingen behandling med SNRI

Effektmål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ved endt behandling	Kritisk
Livskvalitet	Ved endt behandling	Kritisk

Smerter	Ved endt behandling	Vigtigt
Træthed	Ved endt behandling	Vigtigt
Frafald	Ved endt behandling	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ved endt behandling	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 12

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med Selektive serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)?

Baggrund for valg af opdatering:

Arbejdsgruppen vurderer at der er behov for en præcisering af det pågældende spørgsmål samt en ny søgning, hvor der skal revideres i søgeord. Det oprindelige PICO omhandlede brugen af SSRI, SNRI og TCA. I henhold til metoden skulle denne blive delt i tre separate fokuserede spørgsmål. Det blev dog besluttet kun at opdatere PICO vedrørende TCA og SNRI.

Det pågældende spørgsmål er derfor ikke blevet opdateret.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

Sammenligning/referencestandard: Placebo / Ingen behandling med SSRI

Effekt mål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Kritisk
Træthed	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 13

Bør voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet tilbydes behandling med antikonvulsiva med analgetisk effekt (gabapentin og pregabalin)?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at ikke opdatere dette fokuserede spørgsmål.

Population: Voksne med generaliserede smerter i bevægeapparatet

Intervention/indextest: Antikonvulsiva med analgetisk effekt (gabapentin og pregabalin).

Sammenligning/referencestandard: Placebo / Ingen behandling med Antikonvulsiva.

Effektmål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsevne (aktivitet og deltagelse)	Ikke defineret	Kritisk
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Smerter	Ikke defineret	Kritisk
Træthed	Ikke defineret	Vigtigt
Frafald	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger/adverse events	Ikke defineret	Vigtigt

22 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Det giver følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede skadevirkninger ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede skadevirkninger
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den
- Klinikere vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Svag/betinget anbefaling imod

Anvend kun ... efter nøje overvejelser, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet
- Usikker effekt ved interventionen
- Usikre skadevirkninger ved interventionen
- De utilsigtede skadevirkninger ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den
- Klinikere vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede skadevirkninger ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger:

God praksis

For:

Det er god praksis at...

Imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

God praksis anbefaling, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

23 - Søgebeskrivelse

SØGEBESKRIVELSE FOR OPDATEREDE PICO 3, 8, 9, 10 og 11

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Marianne Uggen Rasmussen. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser med angivelse af de opdaterede PICO spørgsmål kan tilgås under [Søgeprotokoller](#) i dette afsnit. Søgeprotokollerne vil også være tilgængelige på www.sst.dk

Søgningerne for opdatering på de udvalgte PICO'er er foretaget i følgende databaser og informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database, Cochrane Database of Systematic Reviews, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Medline og Embase.

Søgningerne er foretaget i perioden 26. juli - 3. januar 2018 i to trin. Første trin har været en international søgning efter guidelines, medicinske teknologivurderinger (MTV) og systematiske Cochrane reviews. Andet trin har været søgninger på hvert de fokuserede spørgsmål (PICO's) efter primærlitteratur.

Generelle søgetermer

Engelsk: Chronic pain; Chronic widespread pain; Chronic musculoskeletal pain; Fibromyalgia ; Generalized pain; Generalized musculoskeletal pain;

Dansk: Generaliserede smerter; Kroniske smerter; Fibromyalgi;

Norsk: Generaliserede smerter; Kroniske smerter; Fibromyalgi;

Svensk: Generaliserade smärtor; Kroniska smärtor; Fibromyalgi;

Tysk: Chronischer Schmerzen; Fibromyalgie;

Inklusionskriterier

Publikations år: 2014 til december 2017

Sprog: Engelsk, dansk, norsk, svensk og tysk

Dokumenttyper: Guidelines, MTV, systematiske reviews, meta-analyser, RCT

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller for de opdaterede PICO 3, 8, 9, 10 og 11, søgeperiode 2014-17 kan tilgås herunder:

- [Guidelines](#)
- [Primære studier](#)

Søgeprotokoller for alle PICO's, søgeperiode 2004-13 kan tilgås [HER](#)

Flowcharts

Flowcharts for opdaterede PICO 3, 8, 9, 10 og 11, søgeperiode 2014-17 kan tilgås [HER](#)

Flowcharts for alle PICO's, søgeperiode 2004-13, kan tilgås [HER](#)

SØGEBESKRIVELSE FOR PICO 1, 2, 4, 5, 6, 7 og 12

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger: 1) En søgning efter kliniske retningslinjer og MTV'er (guidelines-søgningen); 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske oversigtsartikler og meta-analyser); 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til og med oktober 2013. Hvor der ikke er fundet systematiske oversigtsartikler eller meta-analyser, er der søgt primærstudier for hele perioden 2004-14 (se søgekriterier nedenfor). Søgningerne er foretaget af Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Cecilie von Bülow. Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser kan tilgås under [Søgeprotokoller](#) i dette afsnit eller på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Generelle søgetermer

Engelske: Chronic pain; Chronic widespread pain; Chronic fatigue Syndrome; Chronic musculoskeletal pain; Fibromyalgia ; Myalgic Encephalomyelitis; Generalized pain; Generalized musculoskeletal pain

Tyske: Kronische Schmerzen, Kronisches Fatigue-Syndrom, Fibromyalgie

Svenske: Generaliserede smärtor; Kroniska smärtor; Kroniskt trötthetssyndrom; Fibromyalgi; Myalgisk encefalopati

Norske: Generaliserede smerter; Kroniske smerter; Kronisk træthed, kronisk utmattelse/ssyndrom; Fibromyalgi; Myalgisk encefalopati

Danske: Generaliserede smerter; Kroniske smerter; Kronisk træthed/ssyndrom; Fibromyalgi; Myalgisk encefalopati

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål (se søgeprotokollen for den opfølgende søgning).

Generelle søgekriterier

Publikations år: 2004 – juli 2014 (ældre for visse PICO-spørgsmål, se Søgeprotokollen [her](#))

Sprog: Engelsk, tysk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, HTA, systematiske reviews, metaanalyser, RCT, kohorte-studier, follow-up studier

Guidelines-søgningen

Den systematiske baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 5.-7. januar 2014 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, The Cochrane Library, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapscenteret (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Medline, Embase, Cinahl samt Netpunkt, der tilbyder de skandinaviske biblioteksdata-baser.

Endvidere er der søgt efter retningslinjer og MTV'er på hjemmesiden for WHO (World Health Organization). Der blev identificeret 624 guidelines og retningslinjer og MTV'er.

Den opfølgende søgning

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 17. – 23. marts 2014. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library, Cinahl, PsycInfo, Pedro og OTSeeker. Se søgeprotokol for den opfølgende søgning efter sekundærlitteratur [her](#).

Der blev identificeret 2267 systematiske reviews og metaanalyser.

Søgning efter primærlitteratur

Søgningen blev foretaget 22.- 28. april 2014 i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library, Cinahl og PsycInfo. Der blev identificeret 3935 RCT'er, kohorte-studier og follow-up studier samt anden primærlitteratur.

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller for alle PICO's, søgeperiode 2004-13 kan tilgås herunder:

- [Guidelines](#)
- [Sekundærlitteratur](#)
- [Primærlitteratur](#)

Søgeprotokoller for de opdaterede PICO 3, 8, 9, 10 og 11, søgeperiode 2014-17 kan tilgås [HER](#)

Flowcharts

Flowcharts for alle PICO's, søgeperiode 2004-13, kan tilgås [HER](#)

Flowcharts for opdaterede PICO 3, 8, 9, 10 og 11, søgeperiode 2014-17 kan tilgås [HER](#)

24 - Evidensvurderinger

Version 2018: Risk of Bias vurderinger og metaanalyser for de opdaterede PICO's er placeret i de enkelte PICO's.

Version 2015: Arbejdsgruppens AGREE-vurderinger af guidelines kan tilgås [her](#).

Version 2015: Evidensprofiler kan tilgås [her](#).

Version 2015: Oversigt over primærstudier med tilhørende risk of bias-vurderinger kan tilgås [her](#).

25 - Arbejds- og referencegruppen

Opdatering af den pågældende NKR, 2018

Arbejdsgruppen

- Eva Ejlersen Wæhrens, Ergoterapeutforeningen
- Peter Heine Jørgensen, Dansk Samfundsmedicinsk Selskab
- Per Fink, Dansk Psykiatrisk Selskab
- Morten Høgh, Dansk Selskab for Fysioterapi
- Anne Hansen, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Heidi Kjøgø, Dansk Psykolog Forening
- Kirstine Amris, Dansk Reumatologisk Selskab

NKR sekretariat:

- Henriette Edemann Callesen, projektleder
- Cecilie von Bülow, metodekonsulent
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist
- Marianne Uggen Rasmussen, fagkonsulent

Peer review

Retningslinjen blev i 2018 peer reviewet af:

- Marianne Rosendal, Lektor, ph.d. Forskningsenheden for Almen Praksis.
- Berit Schiøttz-Christensen, Forskningsleder, professor, ph.d. Rygmedicinsk forskning, Rygmedicin

Udarbejdelsen af den pågældende NKR, 2015

Arbejdsgruppen

- Eva Ejlersen Wæhrens, Udpeget af Ergoterapeutforeningen, Ergoterapeut
- Gregers Hansen-Nord, Udpeget af DSAM (kun 1 medlem), Læge
- Heidi Kjøgø, Udpeget af Dansk Psykolog Forening, Psykolog
- Jette Højsted, Udpeget af DASAIM, Læge
- Karen Lisbeth Faarvang, Udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab, Læge
- Kenneth Kibsgård, Udpeget af Dansk Selskab for Samfundsmedicin (DASAMS), Læge
- Kirstine Amris, Udpeget af Dansk reumatologisk Selskab, Læge
- Morten Høgh, Udpeget af Dansk Selsk for Fysioterapi, Fysioterapeut
- Per Fink, Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, Professor

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås her.

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. NKR for Generaliserede smerter i bevægeapparatet består af følgende personer:

- Gitte Handberg, Udpeget af Region Syd, Læge
- Helge Kasch, Udpeget af Dansk Smerteforum
- Jesper Nørregaard, Udpeget af Region Hovedstaden, Læge

- Kirsten Wisborg, Udpeget af Region Midtjylland, Læge
- Lars Bye Møller, Udpeget af FAKS, Bestyrelsesmedlem i FAKS (suppleant)
- Lars Oxlund Christoffersen, Udpeget af Danske Regioner
- Lena Wivel, Udpeget af KL (En repræsentant, en suppleant)
- Lene Mandrup Thomsen, Udpeget af Gigtforeningen, Projektleder, Fysioterapeut
- Lisbeth Ørtenblad, Udpeget af CKF Region Midt MTV Projektgruppe, Projektleder
- Lone Vinhard, Udpeget af KL, Konsulent (en repræsentant, en suppleant)
- Sarah Bang Refberg, Udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Fuldmægtig
- Sidse Holten, Udpeget af FAKS, Bestyrelsesmedlem i FAKS
- Sif Holst, Udpeget af Dansk Fibromyalgi-Forening, Næstformand i Fibromyalgi-Foreningen
- Tom Petersen, Kommunal Repræsentant, Forskningsfysioterapeut

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Ane Bonnerup Vind, Formand, Sundhedsstyrelsen
- Cecilie Iuul, Projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Cecilie von Bülow, Fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Britta Tendal, Metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Kirsten Birkefoss, Søgesepecialist, Sundhedsstyrelsen
- Karsten Junker, Lægefaglig konsulent, Sundhedsstyrelsen
- Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling/rehabilitering af generaliserede smerter i bevægeapparatet har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- LVS
- Lægeforeningen
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Reumatologisk Selskab
- Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin
- Dansk Selskab for Samfundsmedicin
- Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Ergoterapeutforeningen
- Dansk Sygepleje Selskab
- Danske Regioner
- Regionerne
- Kommunernes Landsforening
- Kommunerne
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Danske Patienter
- Foreningen af Kroniske Smertepatienter – FAKS
- Dansk Fibromyalgi-Forening
- Gigtforeningen
- Dansk SmerteForum

Peer review:

Retningslinjen blev i 2015 peer reviewet af:

- Berit Schiøttz-Christensen, Rygcenter Syddanmark, Syddansk Universitet
- Tonny Elmose Andersen, Institut for Psykologi, Syddansk Universitet

26 - Ordliste

ACR	American College of Rheumatology
ACT	Acceptance and Commitment Therapy
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AMPS	Assessment of Motor and Process Skills
BDS	Bodily Distress Syndrome
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CI	Confidence Interval
COPM	Canadian Occupational Performance Measure
CWP	Chronic Widespread Pain
DSAM	Dansk Selskab for Almen Medicin
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases (10. udgave)
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICPC	International Classification of Primary Care
MD	Mean Difference
MRR	Mortality Rate Ratio
MR-scanning	Magnetic Resonance Scanning
MTV	Medicinsk Teknologivurdering
NKR	National Klinisk Retningslinje
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
RCT	Randomised Controlled Trial
SF-36	Short for 36 Health survey
SMD	Standardized Mean Difference
SNRI	Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor

SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SS-Scale	Symptom Severity Scale
TCA	Tricyclic antidepressives
TERM	The Extended Reattribution and Management Model
WHO	World Health Organisation

Referencer

- [1] Amris K., Waehrens EE, Jespersen A., Bliddal H., Danneskiold-Samsøe B. : Observation-based assessment of functional ability in patients with chronic widespread pain: A cross-sectional study.. *Pain* 2011;152(11):2470-2476 [Journal](#)
- [2] Croft P., Burt J., Schollum J., Thomas E., Macfarlane G., Silman A. : More pain, more tender points: is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum?. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55(7):482-485
- [3] Croft P., Rigby AS, Boswell R., Schollum J., Silman A. : The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *The Journal of rheumatology* 1993;20(4):710-713
- [4] Henriksson C., Liedberg G. : Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 2000;27(5):1271-1276
- [5] Hunt IM, Silman AJ, Benjamin S., McBeth J., Macfarlane GJ : The prevalence and associated features of chronic widespread pain in the community using the 'Manchester' definition of chronic widespread pain. *Rheumatology (Oxford, England)* 1999;38(3):275-279
- [6] Norregaard J., Bulow PM, Lykkegaard JJ, Mehlsen J., Danneskiold-Samsøe B. : Muscle strength, working capacity and effort in patients with fibromyalgia. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine* 1997;29(2):97-102
- [7] Ørtenblad L, Valentin GH, Carstensen K, Wittrup I, Tipsmark LS, Væggemose U, Løvschall C, Nielsen CP : Smerter - en MTV om muligheder for tidlig malrettet indsats til smertepatienter. Aarhus: Region Midtjylland; CFK - Folkesundhed og Kvalitetsudvikling 2014; 161 s. [Link](#)
- [8] Papageorgiou AC, Silman AJ, Macfarlane GJ : Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61(12):1071-1074
- [9] Prescott E., Kjoller M., Jacobsen S., Bulow PM, Danneskiold-Samsøe B., Kamper-Jørgensen F. : Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scandinavian journal of rheumatology* 1993;22(5):233-237
- [10] Silverman S., Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A., Huse DM : The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion* 2009;25(4):829-840 [Journal](#)
- [11] Ablin JN, Amital H., Ehrenfeld M., Aloush V., Elkayam O., Langevitz P, Mevorach D., Mader R., Sachar T., Amital D., Buskila D. : Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome. *Harefuah* 2013;152(12):742-7, 751, 750
- [12] Bennett RM, Jones J., Turk DC, Russell IJ, Matallana L. : An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders* 2007;8 27 [Journal](#)
- [13] Eich W., Hauser W., Arnold B., Jackel W., Offenbacher M., Petzke F., Schiltenswolf M., Settan M., Sommer C., Tolle T., Uceyler N., Henningsen P., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F : [Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis]. *Der Schmerz* 2012;26(3):247-258 [Journal](#)
- [14] Fink P, Rosendal M : Funktionelle lidelser - udredning og behandling. Kbh.: Munksgaard 2012; 244 sider, ill.
- [15] Fitzcharles M-A, Shir Y., Ablin JN, Buskila D., Amital H., Henningsen P., Hauser W. : Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines.. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2013;2013 [Journal](#)

- [16] Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M., Ko G., Moulin D., Panopalis P., Proulx J., Yoram Shir Y., Canadian Pain Society (CPS) CRA(: 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome. Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia 2014; 44 s. [Link](#)
- [17] Hughes G., Martinez C., Myon E., Taieb C., Wessely S. : The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. Arthritis and Rheumatism 2006;54(1):177-183 [Journal](#)
- [18] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 2: Fysisk træning - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [19] Ang DC, Kaleth AS, Bigatti S, Mazzuca SA, Jensen MP, Hilligoss J, Slaven J, Saha C : Research to Encourage Exercise for Fibromyalgia (REEF): Use of Motivational Interviewing, Outcomes From a Randomized-controlled Trial. Clinical Journal of Pain 2013;29(4):296-304 [Journal](#)
- [20] Beinart NA, Goodchild CE, Weinman JA, Ayis S., Godfrey EL : Individual and intervention-related factors associated with adherence to home exercise in chronic low back pain: a systematic review. The spine journal : official journal of the North American Spine Society 2013;13(12):1940-1950 [Journal](#)
- [21] Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KAR : Exercise for fibromyalgia: a systematic review. The Journal of rheumatology 2008;35(6):1130-1144
- [22] Gowans SE, deHueck A., Voss S., Silaj A., Abbey SE, Reynolds WJ : Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 2001;45(6):519-529
- [23] Hartvigsen J., Morso L., Bendix T., Manniche C. : Supervised and non-supervised Nordic walking in the treatment of chronic low back pain: a single blind randomized clinical trial.. BMC Musculoskeletal Disorders 2010;11 30 [Journal](#)
- [24] Ramsay C., Moreland J., Ho M., Joyce S., Walker S., Pullar T. : An observer-blinded comparison of supervised and unsupervised aerobic exercise regimens in fibromyalgia. Rheumatology (Oxford, England) 2000;39(5):501-505
- [25] Winkelmann A., Hauser W., Friedel E., Moog-Egan M., Seeger D., Settan M., Weiss T., Schiltewolf M., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F : [Physiotherapy and physical therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Der Schmerz 2012;26(3):276-286 [Journal](#)
- [26] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 3: CBT - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [27] Cognitive behavioral therapy for Fibromyalgia syndrome.
- [28] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 3: CBT - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [29] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 3: CBT - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [30] Alda M., Luciano JV, Andres E., Serrano-Blanco A., Rodero B., del Hoyo YL, Roca M., Moreno S., Magallon R., Garcia-Campayo J. : Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial.. Arthritis Research & Therapy 2011;13(5):R173 [Journal](#)
- [31] Ang DC, Chakr R., Mazzuca S., France CR, Steiner J., Stump T. : Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: A pilot study.. Arthritis Care and Research 2010;62(5):618-623 [Journal](#)

- [32] Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EHS, Häuser W : Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;(9):CD009796 [Journal](#)
- [33] Castel A., Cascon R., Padrol A., Sala J., Rull M. : Multicomponent cognitive-behavioral group therapy with hypnosis for the treatment of fibromyalgia: long-term outcome.. Journal of Pain 2012;13(3):255-265 [Journal](#)
- [34] Edinger JD, Wohlgemuth WK, Krystal AD, Rice JR : Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial.. Archives of internal medicine 2005;165(21):2527-35 [Pubmed](#)
- [35] Edinger J., Sanchez Ortuno M., Stechuchak K., Coffman C., Krystal A. : Can CBT for insomnia also improve pain sensitivity in fibromyalgia patients?: Results from a randomized clinical trial.. 5th International World Association of Sleep Medicine Congress and the 22nd Annual Congress of the Spanish Sleep Society Valencia Spain 2013;14 e213 [Journal](#)
- [36] Falcão DM, Sales L., Leite JR, 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):133-140
- [37] Haldorsen EM, Kronholm K., Skouen JS, Ursin H. : Multimodal cognitive behavioral treatment of patients sicklisted for musculoskeletal pain: a randomized controlled study. Scandinavian journal of rheumatology 1998;27(1):16-25
- [38] Jensen KB, Kosek E., Wicksell R., Kemani M., Olsson G., Merle JV, Kadetoff D., Ingvar M. : Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. Pain 2012;153(7):1495-1503 [Journal](#)
- [39] Luciano JV, Guallar JA, Aguado J., Lopez-Del-Hoyo Y., Oliván B., Magallon R., Alda M., Serrano-Blanco A., Gili M., Garcia-Campayo J. : Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). Pain 2014;155(4):693-702 [Journal](#)
- [40] McCracken LM, Sato A., Taylor GJ : A trial of a brief group-based form of acceptance and commitment therapy (ACT) for chronic pain in general practice: pilot outcome and process results. Journal of Pain 2013;14(11):1398-1406 [Journal](#)
- [41] Thorsell J, Finnes A, Dahl J, Lundgren T, Gybrant M, Gordh T, Buhrman M : A comparative study of 2 manual-based self-help interventions, acceptance and commitment therapy and applied relaxation, for persons with chronic pain. The Clinical journal of pain Oct 2011;27(8):716-723
- [42] Thorsell J, Finnes A, Dahl J, Lundgren T, Gybrant M, Gordh T, Buhrman M : A comparative study of 2 manual-based self-help interventions, acceptance and commitment therapy and applied relaxation, for persons with chronic pain": Erratum. The Clinical journal of pain May 2013;29(5):469 [Journal](#)
- [43] 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. Journal of psychiatric research 2015;68(Journal Article):106-113 [Journal](#)
- [44] van Koulil S., van Lankveld W., Kraaimaat FW, van Helmond T., Vedder A., van Hoorn H., Donders R., de Jong AJ, Haverman JF, Korff KJ, van Riel PL, Cats HA, Evers AW : Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia.. Arthritis care & research 2010;62(10):1377-1385 [Journal](#)
- [45] Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Pelt RA, van Eek H., Heuts PH : Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. The Journal of rheumatology 1996;23(7):1237-1245
- [46] Wetherell JL, Afari N., Rutledge T., Sorrell JT, Stoddard JA, Petkus AJ, Solomon BC, Lehman DH, Liu L., Lang AJ, Atkinson JH : A randomized, controlled trial of acceptance and commitment therapy and cognitive-behavioral therapy for chronic pain. Pain

2011;152(9):2098-2107 [Journal](#)

[47] Wicksell RK, Kemani M., Jensen K., Kosek E., Kadetoff D., Sorjonen K., Ingvar M., Olsson GL : Acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A randomized controlled trial. *European Journal of Pain* 2013;17(4):599-611 [Journal](#)

[48] Williams AC, Eccleston C., Morley S. : Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;11 CD007407 [Journal](#)

[49] Woolfolk RL, Allen LA, Apter JT : Affective-cognitive behavioral therapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain Research and Treatment* 2012;2012 937873 [Journal](#)

[50] Lazaridou A, Kim J, Cahalan CM, Loggia ML, Franceschelli O, Berna C, Schur P, Napadow V, Edwards RR : Effects of Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) on Brain Connectivity Supporting Catastrophizing in Fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain* 2017;33(3):215-221 [Journal](#)

[51] Lami M.J., Martinez M.P., Miro E., Sanchez A.I., Prados G., Caliz R., Vlaeyen JWS : Efficacy of Combined Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia and Pain in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Cognitive Therapy and Research* 2017;(Journal Article):1-17 [Journal Link](#)

[52] Karlsson B., Burell G., Anderberg U.M., Svardsudd K. : Cognitive behaviour therapy in women with fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scandinavian Journal of Pain* 2015;9(Journal Article):11-21 [Journal Link](#)

[53] Amris K., Waehrens EE, Christensen R., Bliddal H., Danneskiold-Samsøe B., IMPROVE Study Group : Interdisciplinary rehabilitation of patients with chronic widespread pain: primary endpoint of the randomized, nonblinded, parallel-group IMPROVE trial. *Pain* 2014;155(7):1356-1364 [Journal](#)

[54] Cieza A., Stucki G., Weigl M., Kullmann L., Stoll T., Kamen L., Kostanjsek N., Walsh N. : ICF Core Sets for chronic widespread pain. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2004;(44 Suppl)(44 Suppl):63-68 [Journal](#)

[55] Clark F., Azen SP, Zemke R., Jackson J., Carlson M., Mandel D., Hay J., Josephson K., Cherry B., Hessel C., Palmer J., Lipson L. : Occupational therapy for independent-living older adults. A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1997;278(16):1321-1326

[56] Fisher AG, Atler K., Potts A. : Effectiveness of occupational therapy with frail community living older adults. *Scandinavian journal of occupational therapy* 2007;14(4):240-249 [Journal](#)

[57] Hällgren M, Kottorp A : Effects of occupational therapy intervention on activities of daily living and awareness of disability in persons with intellectual disabilities. *Australian Occupational Therapy Journal* 2005;52(4):350-359 [Journal](#)

[58] Henriksson C., Gundmark I., Bengtsson A., Ek AC : Living with fibromyalgia. Consequences for everyday life. *The Clinical journal of pain* 1992;8(2):138-144

[59] Mannerkorpi K., Kroksmark T., Ekdahl C. : How patients with fibromyalgia experience their symptoms in everyday life. *Physiotherapy Research International : The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy* 1999;4(2):110-122

[60] Waehrens EE, Amris K., Fisher AG : Performance-based assessment of activities of daily living (ADL) ability among women with chronic widespread pain. *Pain* 2010;150(3):535-541 [Journal](#)

[61] Waehrens EE, Bliddal H., Danneskiold-Samsøe B., Lund H., Fisher AG : Differences between questionnaire- and interview-based

measures of activities of daily living (ADL) ability and their association with observed ADL ability in women with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis, and fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology* 2012;41(2):95-102 [Journal](#)

[62] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 5: Patientuddannelse - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)

[63] Astin JA, Berman BM, Bausell B., Lee WL, Hochberg M., Forsys KL : The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2003;30(10):2257-2262 [Journal](#)

[64] Burckhardt CS, Mannerkorpi K., Hedenberg L., Bjelle A. : A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 1994;21(4):714-720

[65] Eich W., Hauser W., Arnold B., Bernardy K., Bruckle W., Eidmann U., Klimczyk K., Kollner V., Kuhn-Becker H., Offenbacher M., Settan M., von Wachter M., Petzke F., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften : [Fibromyalgia syndrome. General principles and coordination of clinical care and patient education]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2012;26(3):268-275 [Journal](#)

[66] 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 research & therapy* 2010;12(2):R55 [Journal](#)

[67] Fontaine KR, Haaz S. : Effects of lifestyle physical activity on health status, pain, and function in adults with fibromyalgia syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2007;15(1):3-9 [Journal](#)

[68] Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Plant K. : The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized trial for patients with arthritis or fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2008;59(7):1009-1017 [Journal](#)

[69] Luciano JV, Martinez N, PenarrubiaMaria MT, FernandezVergel R, GarciaCampayo J, Verduras C, Blanco ME, Jimenez M, Ruiz JM, del Hoyo YL, SerranoBlanco A, FibroQoL Study Group : Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *The Clinical journal of pain* Jun 2011;27(5):381-391 [Journal](#)

[70] Rooks DS, Gautam S., Romeling M., Cross ML, Stratigakis D., Evans B., Goldenberg DL, Iversen MD, Katz JN : Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Archives of Internal Medicine* 2007;167(20):2192-2200 [Journal](#)

[71] Van Oosterwijck J., Meeus M., Paul L., De Schryver M., Pascal A., Lambrecht L., Nijs J. : Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial.. *Clinical Journal of Pain* 2013;29(10):873-882 [Journal](#)

[72] Williams DA, Kuper D., Segar M., Mohan N., Sheth M., Clauw DJ : Internet-enhanced management of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2010;151(3):694-702 [Journal](#)

[73] Jensen LD, Maribo T., Schiottz-Christensen B., Madsen FH, Gonge B., Christensen M., Frost P. : Counselling low-back-pain patients in secondary healthcare: a randomised trial addressing experienced workplace barriers and physical activity. *Occupational and environmental medicine* 2012;69(1):21-28 [Journal](#)

[74] Johannessen T, Schroeder TV, Danske Regioner : Lægehåndbogen : Flexjob mm.. [S.l.]: Danske Regioner [2009-]; [Link](#)

[75] Markkula R., Kalso E., Huunan-Seppala A., Koskenvuo M., Koskenvuo K., Leino-Arjas P., Kaprio J. : The burden of symptoms predicts early retirement: a twin cohort study on fibromyalgia-associated symptoms. *European journal of pain (London, England)* 2011;15(7):741-747 [Journal](#)

- [76] Mortensen OS, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø : Hvidbog om sygefravær og tilbagevenden til arbejde ved muskel- og skeletbesvær: årsager og handlemuligheder. Kbh.: Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø 2008; 119 sider, ill. (nogle i farver)
- [77] Arnold B., Hauser W., Arnold M., Bernateck M., Bernardy K., Bruckle W., Friedel E., Hesselschwerdt HJ, Jackel W., Kollner V., Kuhn E., Petzke F., Settán M., Weigl M., Winter E., Offenbacher M., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F : [Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Der Schmerz* 2012;26(3):287-290 [Journal](#)
- [78] Buckelew SP, Conway R., Parker J., Deuser WE, Read J., Witty TE, Hewett JE, Minor M., Johnson JC, Van Male L., McIntosh MJ, Nigh M., Kay DR : Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association* 1998;11(3):196-209
- [79] Casanueva-Fernandez B., Llorca J., Rubio JB, Rodero-Fernandez B., Gonzalez-Gay MA : Efficacy of a multidisciplinary treatment program in patients with severe fibromyalgia. *Rheumatology international* 2012;32(8):2497-2502 [Journal](#)
- [80] Castel A., Fontova R., Montull S., Perinan R., Poveda MJ, Miralles I., Cascon-Pereira R., Hernandez P., Aragones N., Salvat I., Castro S., Monterde S., Padrol A., Sala J., Anez C., Rull M. : Efficacy of a multidisciplinary fibromyalgia treatment adapted for women with low educational levels: a randomized controlled trial. *Arthritis care & research* 2013;65(3):421-431 [Journal](#)
- [81] Cedraschi C., Desmeules J., Rapiti E., Baumgartner E., Cohen P, Finckh A., Allaz AF, Vischer TL : Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63(3):290-296
- [82] de Rooij A., Roorda LD, Otten RH, van der Leeden M., Dekker J., Steultjens MP : Predictors of multidisciplinary treatment outcome in fibromyalgia:a systematic review. *Disability & Rehabilitation* 2013;35(6):437-449 [Journal](#)
- [83] Gowans SE, deHueck A., Voss S., Richardson M. : A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association* 1999;12(2):120-128
- [84] Hammond A., Freeman K. : Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 2006;20(10):835-846 [Journal](#)
- [85] Hamnes B., Mowinckel P., Kjekken I., Hagen KB : Effects of a one week multidisciplinary inpatient self-management programme for patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial.. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012;13 189 [Journal](#)
- [86] Keel PJ, Bodoky C., Gerhard U., Muller W. : Comparison of integrated group therapy and group relaxation training for fibromyalgia. *The Clinical journal of pain* 1998;14(3):232-238
- [87] Lemstra M., Olszynski WP : The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2005;21(2):166-174 [Journal](#)
- [88] Lera S., Gelman SM, Lopez MJ, Abenozza M., Zorrilla JG, Castro-Fornieles J., Salamero M. : Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment?. *Journal of psychosomatic research* 2009;67(5):433-441 [Journal](#)
- [89] Mannerkorpi K., Nyberg B., Ahlmen M., Ekdahl C. : Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *The Journal of rheumatology* 2000;27(10):2473-2481
- [90] Martin J., Torre F., Aguirre U., Gonzalez N., Padierna A., Matellanes B., Quintana JM : Evaluation of the Interdisciplinary PSYMEPHY Treatment on Patients with Fibromyalgia: A Randomized Control Trial. *Pain Medicine* 2014;15(4):682-691 [Journal](#)

- [91] Martin J., Torre F., Padierna A., Aguirre U., Gonzalez N., Garcia S., Matellanes B., Quintana JM : Six- and 12-month follow-up of an interdisciplinary fibromyalgia treatment programme: results of a randomised trial. *Clinical and experimental rheumatology* 2012;30(6 Suppl 74) (pp 103-111):ate of Pubaton: 2012 Noe
- [92] Scascighini L., Toma V., Dober-Spielmann S., Sprott H. : Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology* 2008;47(5):670-678 [Journal](#)
- [93] Sundhedsstyrelsen : Specialeplan for anæstesiologi. Opdateret 19. januar 2018;Senest hentet 23. marts 2018 [Link](#)
- [94] Zijlstra TR, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Taal E., Zakraoui L., Rasker JJ : Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. *Rheumatology (Oxford, England)* 2005;44(4):539-546 [Journal](#)
- [95] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 9 (version 2015: 8): Opioider dual action - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [96] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 9: Opioider med dual action: Ekstra outcomes - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [97] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.. *American Journal of Medicine* 2003;114(7):537-545
- [98] Russell IJ, Kamin M., Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA : Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2000;6(5):250-257 [Journal](#)
- [99] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P : 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 [PubMed](#)
- [100] Sundhedsstyrelsen : Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler : VEJ nr 9166 af 19/03/2018 Gældende : Offentliggørelsesdato: 22-03-2018. Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [101] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 10: TCA - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [102] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 11: TCA - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)
- [103] Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Uçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ, : [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2012;26(3):297-310 [PubMed](#) [Journal](#)
- [104] Crette S., Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B., McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M., Koehler BE, Fam AG : Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37(1):32-40
- [105] Crette S., Oakson G., Guimont C., Steriade M. : Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38(9):1211-1217
- [106] Crette S., McCain GA, Bell DA, Fam AG : Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29(5):655-659

[107] Caruso I., Sarzi Puttini PC, Boccassini L., Santandrea S., Locati M., Volpato R., Montrone F., Benvenuti C., Beretta A. : Double-blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of international medical research* 1987;15(3):154-159

[108] Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey JP : A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sustained-Release Amitriptyline in Primary Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1996;4(3):37-47 [Link](#)

[109] Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C. : A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39(11):1852-1859

[110] Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. : A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29(11):1371-1377

[111] Hannonen P, Malminiemi K., Yli-Kerttula U., Isomeri R., Roponen P. : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *British journal of rheumatology* 1998;37(12):1279-1286

[112] Heymann RE, Helfenstein M., Feldman D. : A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clinical and experimental rheumatology* 2001;19(6):697-702

[113] Kempnaers C., Simenon G., Vander Elst M., Fransolet L., Mingard P., de Maertelaer V., Appelboom T., Mendlewicz J. : Effect of an antidiencephalon immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. *Neuropsychobiology* 1994;30(2-3):66-72

[114] Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ : Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;

[115] Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. : Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. *The Journal of rheumatology*. Supplement 1989;19 98-103

[116] Braz AS, Morais LCS, Paula AP, Diniz MFFM, Almeida RN : Effects of Panax ginseng extract in patients with fibromyalgia: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 2013;35(1):21-8 [Pubmed](#)

[117] de Zanette SA, Vercelino R., Laste G., Rozisky JR, Schwertner A., Machado CB, Xavier F., de Souza IC, Deitos A., Torres IL, Caumo W. : Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC pharmacology & toxicology* 2014;15 40-6511-15-40 [Journal](#)

[118] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 11: Duloxetine - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)

[119] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 12: SNRI - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

[120] 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. *Journal of Rheumatology* 2010;37(12):2578-2586 [Journal](#)

[121] Arnold LM, Lu Y., Crofford LJ, Wohlreich M., Detke MJ, Iyengar S., Goldstein DJ : A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(9):2974-2984 [Journal](#)

[122] Arnold LM, Rosen A., Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S., Wernicke JF : A randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119(1-3):5-15 [Journal](#)
- [123] 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.. *Clinical Journal of Pain* 2012;28(9):775-781 [Journal](#)
- [124] Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C., Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. : A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *International journal of general medicine* 2008;1 91-102
- [125] Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ : Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;1 007115 [Journal](#)
- [126] 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 Research & Therapy* 2015;17 224 [Journal](#)
- [127] Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM : Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136(3):432-444 [Journal](#)
- [128] VanderWeide LA, Smith SM, Trinkley KE : A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia.. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2015;40(1):1-6 [Pubmed Journal](#)
- [129] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 11: SSRI - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [130] Glaxo Protocol No ROF102100. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the safety and efficacy of controlled-release ropinirole (CR) (1–24 mg) administered once daily for 12 weeks in subjects with fibromyalgia. 2014(12 August 2014): [Link](#)
- [131] Anderberg UM, Marteinsdottir I., von Knorring L. : Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European journal of pain (London, England)* 2000;4(1):27-35 [Journal](#)
- [132] Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE : A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 2002;112(3):191-197 [Journal](#)
- [133] Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C. : A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39(11):1852-1859
- [134] Norregaard J., Volkmann H., Danneskiold-Samsøe B. : A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61(3):445-449 [Journal](#)
- [135] Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S., Mannelli P., Peindl K., Beebe KL, Jiang W. : A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 2007;120(5):448-454 [Journal](#)
- [136] Sencan S, Ayse Karan SA, Muslumanoglu L, Ozcan E, Berker E : A study to compare the therapeutic efficacy of aerobic exercise and paroxetine in fibromyalgia syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2004;17(2):57-61
- [137] Wolfe F., Cathey MA, Hawley DJ : A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology* 1994;23(5):255-259 [Journal](#)

- [138] NKR Generaliserede smerter: Fokuseret spørgsmål 12: Pregabalin - Metaanalyse. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [139] Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI : Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56(4):1336-1344 [Journal](#)
- [140] Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, Martin SA, Barrett JA, Haig G. : A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(9):792-805 [Journal](#)
- [141] Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U., Pregabalin 1008-105 Study Group : Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52(4):1264-1273 [Journal](#)
- [142] Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H., Young JP, Martin SA, Sharma U. : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 2008;35(3):502-514 [Journal](#)
- [143] 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. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2013;23(6):1108-1115 [Journal](#)
- [144] Pauer L., Winkelmann A., Arsenault P., Jespersen A., Whelan L., Atkinson G., Leon T., Zeiher B., A0081100 Investigators : An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 2011;38(12):2643-2652 [Journal](#)
- [145] Uceyler N., Sommer C., Walitt B., Hauser W. : Anticonvulsants for fibromyalgia.. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;10 010782 [Journal](#)
- [146] Coster L., Kendall S., Gerdle B., Henriksson C., Henriksson KG, Bengtsson A. : Chronic widespread musculoskeletal pain - a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(5):600-610 [Journal](#)
- [147] Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) : Funktionelle lidelser. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) 2013; [Link](#)
- [148] Fink P, Schröder A : One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *Journal of psychosomatic research* 2010;68(5):415-426 [Journal](#)
- [149] Forseth KO, Forre O., Gran JT : A 5.5 year prospective study of self-reported musculoskeletal pain and of fibromyalgia in a female population: significance and natural history. *Clinical rheumatology* 1999;18(2):114-121
- [150] Katon WJ, Lin EH, Von Korff M., Ciechanowski P., Ludman EJ, Young B., Peterson D., Rutter CM, McGregor M., McCulloch D. : Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *The New England journal of medicine* 2010;363(27):2611-2620 [Journal](#)
- [151] MacFarlane GJ, Croft PR, Schollum J., Silman AJ : Widespread pain: is an improved classification possible?. *The Journal of rheumatology* 1996;23(9):1628-1632
- [152] McBeth J., Jones K. : Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research.Clinical rheumatology* 2007;21(3):403-425 [Journal](#)

- [153] Smith D., Wilkie R., Uthman O., Jordan JL, McBeth J. : Chronic pain and mortality: a systematic review. PloS one 2014;9(6):e99048 [Journal](#)
- [154] Smith HS, Harris R., Clauw D. : Fibromyalgia: An afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome.. Pain Physician 2011;14(2):E217-E245 [Link](#)
- [155] Vincent A., Lahr BD, Wolfe F., Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, Barton DL, St Sauver J. : Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. Arthritis care & research 2013;65(5):786-792 [Journal](#)
- [156] Walitt B., Fitzcharles MA, Hassett AL, Katz RS, Hauser W., Wolfe F. : The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. The Journal of rheumatology 2011;38(10):2238-2246 [Journal](#)
- [157] Wolfe F., Ross K., Anderson J., Russell IJ, Hebert L. : The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis and Rheumatism 1995;38(1):19-28
- [158] Wolfe F., Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C., Goldenberg DL, Tugwell P., Campbell SM, Abeles M., Clark P. : The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism 1990;33(2):160-172
- [159] WHO : ICD-10 Version:2016. Opdateret: 2016; Senest hentet: 23. marts 2018 [Link](#)
- [160] International Association for the Study of Pain (IASP) : IASP Taxonomy. Opdateret 14. december 2017; Senest hentet: 23. marts 2018 [Link](#)
- [161] Budtz-Lilly A. : Correction. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners 2015;65(639):512 [Journal](#)
- [162] Budtz-Lilly A., Vestergaard M., Fink P., Carlsen AH, Rosendal M. : Patient characteristics and frequency of bodily distress syndrome in primary care: a cross-sectional study. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners 2015;65(638):e617-23 [Journal](#)
- [163] Plesner KB, Vaegter HB : Symptoms of Fibromyalgia According to the 2016 Revised Fibromyalgia Criteria in Chronic Pain Patients Referred to Multidisciplinary Pain Rehabilitation: Influence on Clinical and Experimental Pain Sensitivity. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2018; [Journal](#)
- [164] Wolfe F., Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P., Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB : The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis care & research 2010;62(5):600-610 [Journal](#)
- [165] Wolfe F., Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W., Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. : 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Seminars in arthritis and rheumatism 2016;46(3):319-329 [Journal](#)
- [166] Attal N., Fermanian C., Fermanian J., Lanteri-Minet M., Alchaar H., Bouhassira D. : Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion?. Pain 2008;138(2):343-353 [Journal](#)
- [167] Baron R., Dickenson AH : Neuropathic pain: precise sensory profiling improves treatment and calls for back-translation. Pain 2014;155(11):2215-2217 [Journal](#)

- [168] Baron R., Wasner G., Binder A. : Chronic pain: genes, plasticity, and phenotypes. The Lancet.Neurology 2012;11(1):19-21 [Journal](#)
- [169] Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R., Freeman R., Hansson P., Haroutounian S., Arendt-Nielsen L., Attal N., Baron R., Brell J., Bujanover S., Burke LB, Carr D., Chappell AS, Cowan P., Etropolski M., Fillingim RB, Gewandter JS, Katz NP, Kopecky EA, Markman JD, Nomikos G., Porter L., Rappaport BA, Rice AS, Scavone JM, Scholz J., Simon LS, Smith SM, Tobias J., Tockarshewsky T., Veasley C., Versavel M., Wasan AD, Wen W., Yarnitsky D. : Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. Pain 2016;157(9):1851-1871 [Journal](#)
- [170] Søgeprotokol for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet: Guidelines/Cochrane Reviews - søgeperiode 2014-17. Sundhedsstyrelsen, 2017. [Link](#)
- [171] Søgeprotokol for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet: Primærlitteratur for PICO 3,8,9,10,11 - søgeperiode 2014-17. Sundhedsstyrelsen, 2017. [Link](#)
- [172] Flowcharts for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet: Opdatering - søgeperiode 2014-17. Sundhedsstyrelsen, 2017. [Link](#)
- [173] Søgeprotokol for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet: Guidelines - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014.. [Link](#)
- [174] Søgeprotokol for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet: Sekundærlitteratur - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
- [175] Søgeprotokol for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet: Primærlitteratur - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
- [176] Flowcharts for NKR generaliserede smerter i bevægeapparatet - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)